



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월17일
(11) 등록번호 10-1939704
(24) 등록일자 2019년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) C07D 263/32 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01) C07D 277/28 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/04 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7009872(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년12월29일
심사청구일자 2018년04월06일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월06일
- (65) 공개번호 10-2018-0038079
- (43) 공개일자 2018년04월13일
- (62) 원출원 특허 10-2012-7025893
원출원일자(국제) 2010년12월29일
심사청구일자 2015년12월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/062418
- (87) 국제공개번호 WO 2011/109059
국제공개일자 2011년09월09일
- (30) 우선권주장
61/309,360 2010년03월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US20090326020 A1*
US6706717 B2
WO2011109059 A1
J. Med. Chem., 2010, 53 (20), pp 7414-7427
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
지티엑스, 인코포레이티드
미국 테네시주, 멤피스, 도요타 플라자 175, 7층
(우:38103)
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션
미국 테네시주 37996 녹스빌 스위트 211 헨리 스트리트 600
- (72) 발명자
달튼 제임스 티.
미국 38002 테네시주 레이크랜드 루 비엔빌 플레 이스 9896
밀러 듀안 디.
미국 38139-6437 테네시주 저먼타운 메이플 크릭 코브 8706
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

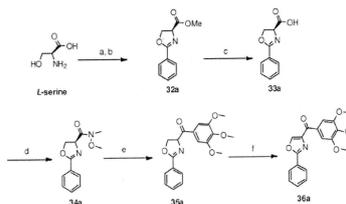
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 **암 치료용 화합물**

(57) 요약

본 발명은 항암 작용을 가진 신규 화합물들, 이러한 화합물의 제조 방법들 그리고 암 치료, 약물 내성 종양의 치료, 약물 내성 암, 전이암, 전이성 흑색종, 약물 내성의 흑색종, 전립선암 및 약물 내성의 전립선암을 위한 이들의 사용에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/425 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 233/64 (2013.01)
C07D 263/32 (2013.01)
C07D 277/24 (2013.01)
C07D 277/28 (2013.01)
C07D 277/56 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/315,790 2010년03월19일 미국(US)
61/376,675 2010년08월24일 미국(US)

(72) 발명자

안선주

미국 38103 테네시주 멤피스 아파트먼트 203 리버
브릿지 레인 153

첸 지안준

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

듀크 찰스

미국 38117 테네시주 멤피스 크릭사이드 드라이브
#1 809

리 치엔-밍

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

리 웨이

미국 38139 테네시주 저먼타운 킬버니 코브 8886

루 안

미국 38135 테네시주 바틀렛 스위트워터 레인 5472

왕 자오

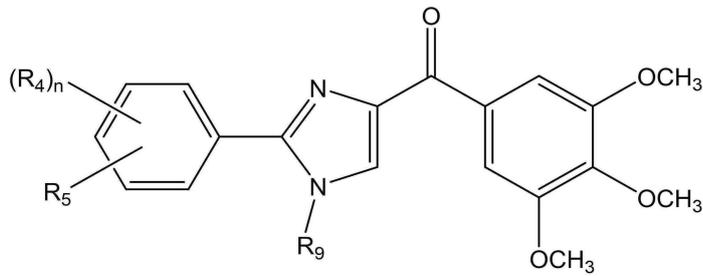
미국 38104 테네시주 멤피스 에피티. 412 엔. 소머
빌 스트리트 57

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토포머, 수화물, 또는 N-산화물:



상기 식에서,

R₄ 및 R₅ 는 독립적으로 H, 0-C₁₋₁₂-알킬, I, Br, Cl, F, C₁₋₁₂-알킬, 할로-C₁₋₁₂-알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-C₁₋₁₂-알킬, COOH, C(O)O-C₁₋₁₂-알킬 또는 C(O)H이고;

R₉는 수소, 선형 또는 분지형의, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₁₂-알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃₋₁₂-아릴, CH₂Ph, 치환된 벤질, 할로-C₁₋₁₂-알킬, 아미노-C₁₋₁₂-알킬, OCH₂Ph, 치환된 또는 비치환된 SO₂-C₃₋₁₀-아릴, 치환된 또는 비치환된-(C=O)-C₃₋₁₀-아릴 또는 OH 이고;

"치환된"에 사용되는 치환기는 수소, 히드록실, 지방족 직쇄형 또는 분지형 사슬의 C₁ 에서 C₁₀ 의 탄화수소, C₁₋₁₂-알콕시, 할로-C₁₋₁₂-알콕시, C₃₋₁₀-아릴옥시, 니트로, 시아노, C₁₋₁₂-알킬-CN, 할로, 할로-C₁₋₁₂-알킬, 디할로-C₁₋₁₂-알킬, 트리할로-C₁₋₁₂-알킬, COOH, C(O)Ph, C(O)-C₁₋₁₂-알킬, C(O)O-C₁₋₁₂-알킬, C(O)H, C(O)NH₂, -OC(O)CF₃, OCH₂Ph, 아미노, 아미노-C₁₋₁₂-알킬, C₁₋₁₂-알킬아미노, 메실-C₁₋₁₂-아미노, 디-C₁₋₁₂-알킬아미노, C₃₋₁₀-아릴아미노, 아미도, NHC(O)-C₁₋₁₂-알킬, 요소, C₁₋₁₂-알킬-요소, C₁₋₁₂-알킬아미도, 할로-C₁₋₁₂-알킬아미도, C₃₋₁₀-아릴아미도, C₃₋₁₀-아릴, C₅ 내지 C₇ 의 시클로알킬, C₃₋₁₀-아릴-C₁₋₁₂-알킬 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

i 은 0-5 사이의 정수이고; 및

n 은 1-4 사이의 정수이며,

단, 다음의 화합물이 아님을 특징으로 한다:

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

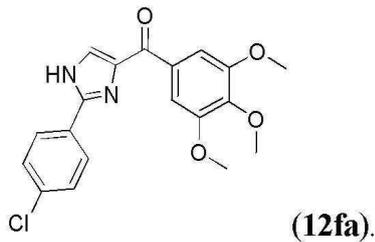
(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-시아노페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;

4-(4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)-벤조산;
 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)-벤조에이트;
 (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
 (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논;
 (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논; 및
 (2-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논.

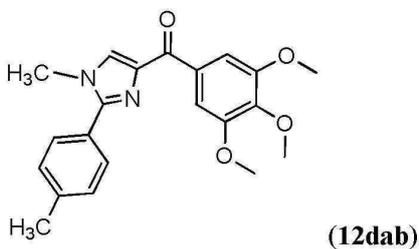
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa)인 것을 특징으로 하는 화합물:



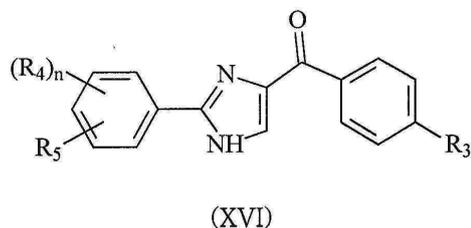
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 (1-메틸-2-(*p*-톨릴)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12dab)인 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 4

하기 화학식 XVI의 구조로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토포머, 수화물, 또는 N-산화물:



상기 식에서,

R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 0-C₁₋₁₂-알킬, I, Br, Cl, F, C₁₋₁₂-알킬, 할로-C₁₋₁₂-알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-C₁₋₁₂-알킬, COOH, C(O)O-C₁₋₁₂-알킬 또는 C(O)H이고;

R₃는 I, Br, Cl 또는 F이고;

i는 0 - 5의 정수이고; 및

n은 1 - 4이며,

단, 다음의 화합물이 아님을 특징으로 한다:

(4-메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메타논.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 R₃는 F 또는 Cl인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 R₄는 Cl 또는 OCH₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

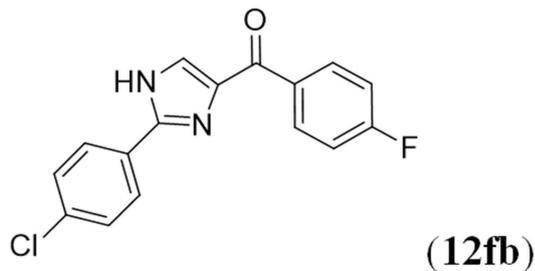
청구항 7

제4항에 있어서, 상기 R₅는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

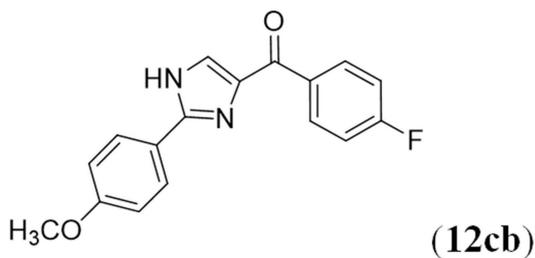
청구항 8

제4항에 있어서, 상기 화합물은

(2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12fa)



(4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12cb)



인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토포머, 수화물, N-산화물, 또는 상기 화합물, 광학 이성질체, 염, 토포머, 수화물 및 N-산화물 중에서 선택되는 2종 이상의 조합물을 포함하는, 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암, 흑색종, 폐암, 결장암, 백혈병, 신장암, CNS 암 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 전이 흑색종, 전립선암 또는 난소암인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 다른 암 요법과 병행하여 실시되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토토머, 수화물, N-산화물, 또는 상기 화합물, 광학 이성질체, 염, 토토머, 수화물 및 N-산화물 중에서 선택되는 2종 이상의 조합물을 포함하는, 약물 내성 종양의 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 종양은 흑색종 종양, 전이 흑색종 종양, 전립선암 종양 또는 난소암 종양인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 다른 암 요법과 병행하여 실시되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제4항의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토토머, 수화물, N-산화물, 또는 상기 화합물, 광학 이성질체, 염, 토토머, 수화물 및 N-산화물 중에서 선택되는 2종 이상의 조합물을 포함하는, 암 치료용 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 더욱 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암, 흑색종, 폐암, 결장암, 백혈병, 신장암, CNS 암 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 조성물의 투여는 다른 암 요법과 병행하여 실시되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 21

제4항의 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 토토머, 수화물, N-산화물, 또는 상기 화합물, 광학 이성질체, 염, 토토머, 수화물 및 N-산화물 중에서 선택되는 2종 이상의 조합물을 포함하는, 약물 내성 종양의 치료용 약학적 조성물로서,

상기 조성물은 흑색종 종양, 전이 흑색종 종양, 전립선암 종양 또는 난소암 종양인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

- 청구항 24
삭제
- 청구항 25
삭제
- 청구항 26
삭제
- 청구항 27
삭제
- 청구항 28
삭제
- 청구항 29
삭제
- 청구항 30
삭제
- 청구항 31
삭제
- 청구항 32
삭제
- 청구항 33
삭제
- 청구항 34
삭제
- 청구항 35
삭제
- 청구항 36
삭제
- 청구항 37
삭제
- 청구항 38
삭제
- 청구항 39
삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 항암 작용을 가진 신규 화합물들, 이러한 화합물의 제조 방법들 그리고 암 치료, 약물 내성 종양의 치료, 약물 내성 암, 전이암, 전이성 흑색종, 약물 내성의 흑색종, 전립선암 및 약물 내성의 전립선암을 위한 이들의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 심장병 다음으로 미국에서 가장 흔한 사망의 원인이다. 미국에서 암은 4 명 가운데 1 명의 사망의 원인이다. 1996-2003 년 사이에 진단된 모든 암 환자들의 5 년간 상대 생존율은 66%로서, 이는 1975-1977 년의 50% 보다 증가했다 (암 사실 및 수치 American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)). 이러한 생존율의 개선은 조기 진단의 발전과 치료의 개선을 반영한다. 낮은 독성을 가진 고도로 효과적인 항암제의 발견이 암 연구의 일차 목표이다.

[0003] 미세관은 ab-튜블린 헤테로다이로 구성된 세포골격 필라멘트이며 형상 유지, 수포 운송, 세포 운동성 및 분열을 포함하는 광범위한 세포 기능에 관여한다. 튜블린은 미세관의 주요 구조 성분이며 고도로 성공적인 다양한 항암 약물의 제대로 확인된 타겟이다. 세포 내에서 미세관-튜블린 평형을 방해할 수 있는 화합물은 암의 치료에 효과적이다. 세포 내에서 미세관-튜블린 평형을 방해할 수 있는 택솔이나 빈블라스틴과 같은 항암제는 암의 화학요법에서 방대하게 사용되고 있다. 항유사분열 제제에는 세 가지 주요 등급이 있다. 완전히 형성된 미세관에 결합하여 튜블린 하위단위의 해중합을 방지하는 미세관 안정화 제제는 택산(taxanes)과 에포틸론(epothilones)으로 대표된다. 다른 두 등급의 제제는 미세관 탈안정화 제제로서 이는 튜블린 이합체에 결합하여 미세관으로의 중합을 억제한다. 빈플라스틴과 같은 비나 알칼로이드는 빈카 부위에 결합하며 이러한 등급들 가운데 하나를 대표한다. 콜히친 및 콜히친 부위 결합제는 튜블린 상의 먼 부위에서 상호작용하며 항유사분열 제제의 셋째 등급을 정의한다.

[0004] 택산 및 빈카 알칼로이드 모두 인간 암의 치료에 널리 사용되는 반면, 아직까지 암의 화학요법에 승인된 콜히친

부위 결합제는 없는 실정이다. 하지만 콤프레라스테인 A-4(CA-4) 및 ABT-751(제 19 도)과 같은 콜히친 결합 제제는 현재 가능한 새로운 화학요법 제제로서 임상 조사를 받고 있다 (Luo, Y.; Hradil, V. P.; Frost, D. J.; Rosenberg, S. H.; Gordon, G. B.; Morgan, S. J.; Gagne, G. D.; Cox, B. F.; Tahir, S. K.; Fox, G. B., ABT-751, "신규 튜블린 결합 제제, 종양의 관류를 감소시키고 종양 맥관구조를 방해한다". *Anticancer Drugs* **2009**, 20, (6), 483-92.; Mauer, A. M.; Cohen, E. E.; Ma, P. C.; Kozloff, M. F.; Schwartzberg, L.; Coates, A. I.; Qian, J.; Hagey, A. E.; Gordon, G. B., "비소세포 폐암이 진행된 환자에서 ABT-751 의 제 2 상 연구". *J Thorac Oncol* **2008**, 3, (6), 631-6.; Rustin, G. J.; Shreeves, G.; Nathan, P. D.; Gaya, A.; Ganesan, T. S.; Wang, D.; Boxall, J.; Poupard, L.; Chaplin, D. J.; Stratford, M. R.; Balkissoon, J.; Zweifel, M., "진행 암의 환제에서 CAAP (콤브리테스테인 A-4 포스페이트), 카보플라틴 및 파클리탁셀의 제 Ib 상 실험". *Br J Cancer* **2010**, 102, (9), 1355-60.).

[0005] 불행하게도 임상용의 미세관과 상호작용하는 항암 약물들은 내성과 신경독성이라는 두 가지 중대한 문제를 공유한다. 다약제 내성(MDR)의 공통된 기전 즉, ATP 결합 카세트(ABC) 수송체의 단백질 증가 유출은 그 효능을 제한한다(Green, H.; Rosenberg, P.; Soderkvist, P.; Horvath, G.; Peterson, C., "파라핀 함침 조직으로부터의 위양성 결과의 한가닥 배좌 분석 위험을 사용한 난소암에서의 베타-튜블린 변이". *Cancer letters* **2006**, 236, (1), 148-54.; Wang, Y.; Cabral, F., "베타-튜블린이 감소된 세포에서의 파클리탁셀 내성". *Biochimica et Biophysica Acta, Molecular Cell Research* **2005**, 1744, (2), 245-255.; Leslie, E. M.; Deeley, R. G.; Cole, S. P. C., "다약제 내성 단백질: 조직 방어에서 P-당단백질, MRP1, MRP2 및 BCRP (ABCG2)의 역할". *Toxicology and Applied Pharmacology* **2005**, 204, (3), 216-237.).

[0006] P-당단백질(P-gp, MDR1 유전자에 의한 부호화)은 ABC 추가족의 중요한 구성원들이다. P-gp 는 암세포로부터의 유출 증가뿐만 아니라 간, 신장 또는 장의 청소 경로에 기여함으로써 다수의 암 약물들의 세포간 축적을 방지한다. P-gp 의 활동을 차폐시킴으로써 세포 가용성을 증분시키기 위해 P-gp 조절인자 또는 억제제를 공동투여하는 시도는 그 성공이 제한되었다(Gottesman, M. M.; Pastan, I., "다약제 수송체, 양날의 검". *J Biol Chem* **1988**, 263, (25), 12163-6.; Fisher, G. A.; Sikic, B. I., "다약제 내성을 가진 조절인자의 임상 연구" **1995**, 9, (2), 363-82).

[0007] 다수의 생물학적 활성을 가진 천연 생성물과 마찬가지로 택산과의 다른 주요 문제는 그 수용성 체계에서의 친유성과 수용성의 결여이다. 이는 임상용 제제에서 Cremophor EL 및 Tween 80 과 같은 유화제의 사용을 초래한다. 이러한 약물 배합 부형제와 관련 있는 다수의 생물학적 영향은 설명된 바 있으며, 독성 과민 반응과 말초신경병이 포함된다(Hennenfent, K. L.; Govindan, R., "택산의 신규 제제: 리뷰. 오래된 포도주를 새병에?" *Ann Oncol* **2006**, 17, (5), 735-49.; ten Tije, A. J.; Verweij, J.; Loos, W. J.; Sparreboom, A., "배합 부형제의 약학적 영향: 암 화학요법에 대한 의미". *Clin Pharmacokinet* **2003**, 42, (7), 665-85.).

[0008] 파클리탁셀- 또는 빈카 알칼로이드 결합 부위에 결합하는 화합물에 비하여, 콜히친 결합 제제는 대개 비교적 단순한 구조를 나타낸다. 그리하여 구조적 최적화를 통한 구강 생물 이용도에 대한 보다 나은 기회를 제공함으로써 용해도와 약동학(PK) 매개변수를 개선한다. 그 밖에 이러한 약물의 다수는 P-gp-매개에 의한 MDR 을 회피하는 것으로 보인다. 그러므로 이러한 콜히친 결합 부위를 타깃으로 하는 신규 화합물은 치료 제제로서 상당히 기대가 되며, 수용성 용해도를 개선했으며 P-gp 매개 MDR 을 극복했으므로 특히 그러하다.

[0009] 전립선암은 미국 남성 가운데에서 가장 자주 진단되는 비피부성 암의 하나이며 두 번째로 많은 암에 의한 사망 원인이고, 올해 180,000 건의 신규 사례 그리고 거의 29,000 명이 사망할 것으로 예측된다. 진행 전립선암의 환자들은 전형적으로 항체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH) 작용제 혹은 양측성 고환절제술에 의한 안드로겐 차단 요법을 받는다. 안드로겐 차단 요법은 테스토스테론을 감소시킬 뿐만 아니라, 에스트로겐이 테스토스테론의 방향족화로부터 유래하므로, 에스트로겐 농도 또한 더 낮게 되며, 이 농도는 ADT 에 의하여 감소된다. 안드로겐 차단 요법에 의해 유도된 에스트로겐 결핍은 상당한 부작용을 초래하며, 일과성 열감, 여성형유방 및 유방통, 뼈 손실, 뼈 품질 및 감도의 감소, 골다공증 및 생명을 위협하는 골절, 부정적인 지질의 변화 및 보다 높은 심혈관 질병 및 심근경색 그리고 우울증 및 기타 기분의 변화가 포함된다. ADT 의 에스트로겐 결핍 부작용들 가운데 다수는 ER α에 의해 매개되는 것으로 사용된다.

[0010] 초산 류프롤리드(Lupron®)는 천연 발생의 성선자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH 또는 LH-RH)의 합성 노나펩티드 유사체이다. 초산 류프롤리드는 궁극적으로 뇌하수체에 의한 LH 분비를 억제하는 LH-RH 초작용제이다. 초산 류프롤리드는 생식선자극 호르몬 분비의 강력한 억제제로서 작용하여 난소와 고환의 스테로이드 생산을 초래한다. 인체에서 초산 류프롤리드를 투여하면 황체형성 호르몬(LH)과 난포자극 호르몬(FSH)의 순환 농도의 초기 증가를

초래하여 생식선 스테로이드(남성의 테스토스테론과 디히드로 테스토스테론, 폐경전 여성의 에스트론과 에스트라디올)의 순환 농도에 대한 일시적 증가를 초래한다. 하지만 초산 류프롤리드의 지속적인 투여는 LH 및 FSH 의 감소된 농도를 초래한다. 남성의 경우, 테스토스테론은 거세 수준까지 감소된다(50 ng/dL 미만). 폐경전 여성의 경우, 에스트로겐은 폐경후 수준으로 감소된다. 테스토스테론은 전립선의 암성 세포에 대한 자극으로 알려져 있다. 그리하여 테스토스테론 분비의 억압 혹은 테스토스테론 작용의 억제는 전립선암 요법에 필요한 요소이다. 초산 류프롤리드는 LH 억제에 사용할 수 있으며, 이는 전립선 암의 치료를 위하여 혈청 테스토스테론을 거세 수준으로 감소시키고 낮춘다.

[0011] 암성 흑색종은 피부 암의 가장 위험한 형태이며 피부 암에 의한 사망의 약 75%를 차지한다. 흑색종의 발병이 서반부 인구에서 꾸준히 증가하고 있다. 그 사례는 지난 20 년에 걸쳐 두 배가 되었다. 매년 전세계적으로 약 160,000 건의 흑색종이 새로 진단되며, 남성과 백인에게서 보다 빈번하다. WHO 보고서에 의하면, 전세계적으로 매년 약 48,000 건의 흑색종 관련 사망이 발생하고 있다.

[0012] 현재로서 전이 흑색종을 치료하는 효과적인 방법은 없다. 이 질병은 기존의 화학요법, 방사선요법 및 면역요법에 매우 내성이 있다. 전이 흑색종은 그 예후가 매우 불량하여, 중간 생존율이 6개월 그리고 5년 생존율은 5% 미만이다. 지난 30년 동안 나카르바진(DTIC)만이 FDA의 승인을 받은 전이 흑색종 약이었다. 하지만 이 약의 환자에 대한 완전 완화 비율은 5% 미만이다. 최근에 들어 전이 흑색종에 대한 투쟁을 위한 시도가 상당히 증가하였다. DTIC와 다른 화학요법 약물(예: 시스플라틴, 빈블라스틴, 및 카르무스틴)의 병용 혹은 DTIC에 대한 인터페론- α 2b의 추가 모두 DTIC만에 의한 치료보다 생존율에 대한 이점을 제공하지 못했다. 가장 최근의 경우, 전이 흑색종 치료를 위한 항체와 백신에 대한 임상 실험 또한 만족할만한 효능을 보여주지 못하였다.

발명의 내용

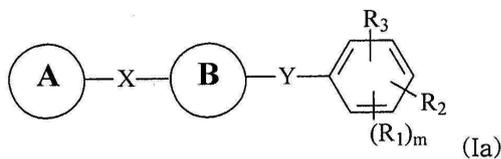
해결하려는 과제

[0013] 흑색종 세포는 다른 종양 세포 유형들에 비하여 생체 내 세포 자멸사 수준이 낮은 편이며, 약물 유도된 생체 외 세포자멸사에 대해 비교적 내성을 보인다. 멜라닌 형성 세포의 자연적 역할은 강력한 DNA 손상 제제인 자외선으로부터 체내 기관들을 보호하는 것이다. 그러므로 흑색종 세포가 특별한 DNA 손상 치유 시스템과 강화된 생존 특성을 가질 수 있는 것은 놀라운 일이 아니다. 더욱이 최근 연구에 의하면, 흑색종 진행 동안, 이 세포는 유출 펌프, 해독 효소들 그리고 생존 및 세포자멸사 경로의 다인자 변형을 초래한 복잡한 유전자 변형을 획득했다. 이상의 모든 내용은 흑색종의 다약제내성(MDR) 표현형 매개를 위하여 제안된 바 있다. 이 질병의 급속히 증가하는 발병률 그리고 기존 치료 제제에 대한 높은 내성으로 인하여, MDR을 효과적으로 회피할 수 있는 진행 흑색종 및 기타 암 유형들을 위한 보다 효과적인 약물을 개발한다면 암 환자에 대한 상당한 혜택을 제공할 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] **발명의 요약**

[0015] 한 실시예에서, 본 발명은 화학식(Ia)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:

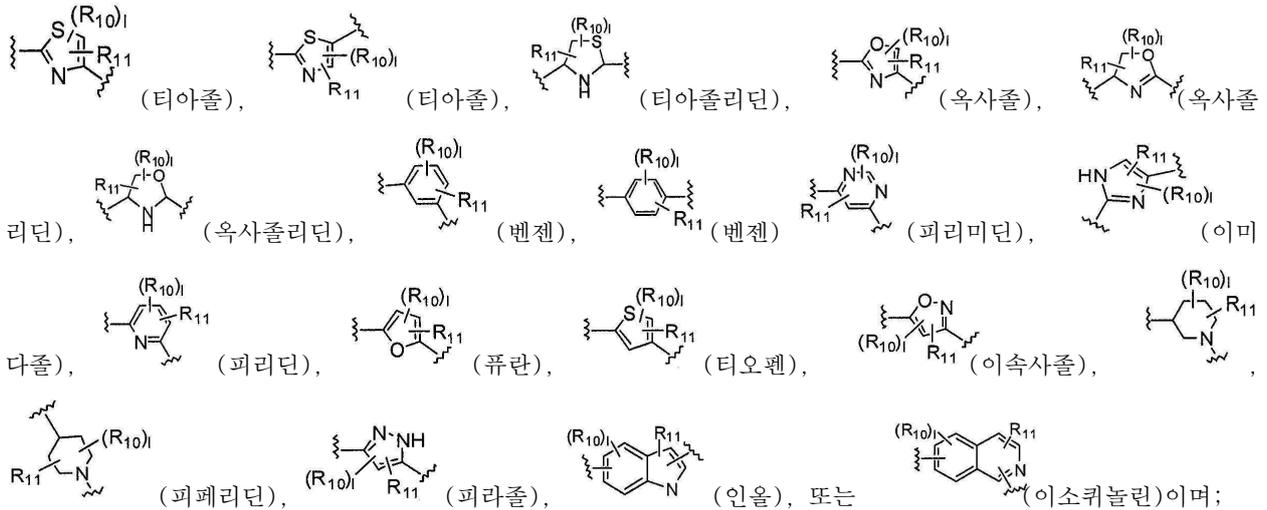


[0016] 여기서

[0018] A 는 치환되거나 비치환된 단일-, 집합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 N-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 S-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 O-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며;

[0019] B 는

[0020]



[0021]

R₁, R₂ 및 R₃ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0022]

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0023]

X 는 결합, NH, C₁ 에서 C₅ 탄화수소, O, 또는 S 이며;

[0024]

Y 는 결합, -C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN 이며;

[0025]

-C=N-CN, -CH=CH-, -C=C(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

[0026]

여기서 상기 A 및 B 고리는 1-5 개의 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 치환기들에 의해 선택적으로 치환되며;

[0027]

i 는 0-5 사이의 정수이며;

[0028]

l 은 1-2 사이의 정수이며;

[0029]

m 은 1-3 사이의 정수이며; 또한

[0030]

여기서 만약 B 가 벤젠 고리, 티오펜 고리, 퓨란 고리 또는 인돌 고리이면 X 는 결합이나 CH₂ 가 아니고 A 는 인돌이 아니며; 또한

[0031]

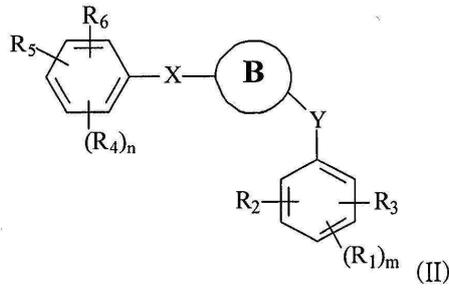
만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

[0032]

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

[0033]

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 II의 구조가 나타내는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다;



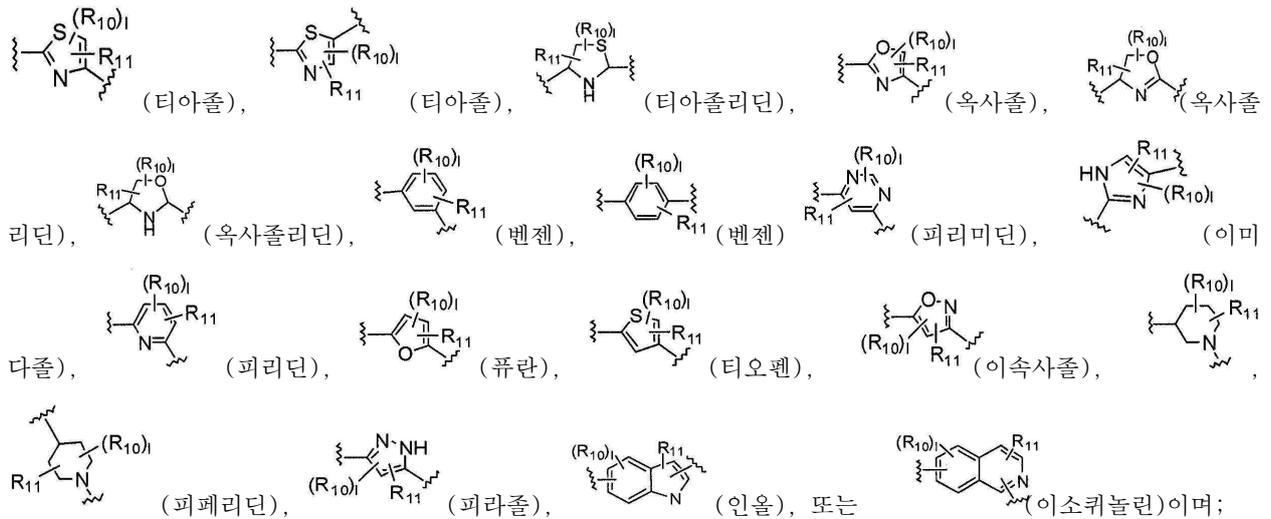
[0034]

여기서

[0036]

B 는

[0037]



[0038]

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0039]

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0040]

X 는 결합, NH, C₁ to C₅ 탄화수소, O, 또는 S 이며;

[0041]

Y 는 결합, -C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

[0042]

-C=N-CN, -CH=CH-, C=CH(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

[0043]

i 는 0-5 사이의 정수이며;

[0044]

l 는 1-2 사이의 정수이며;

[0045]

n 은 1-3 사이의 정수이며;

[0046]

m 는 1-3 사이의 정수이며; 또한

[0047]

만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

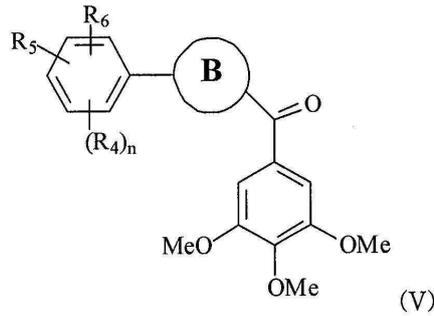
[0048]

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

[0049]

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (V)의 구조가 나타내는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물,

다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[0050]

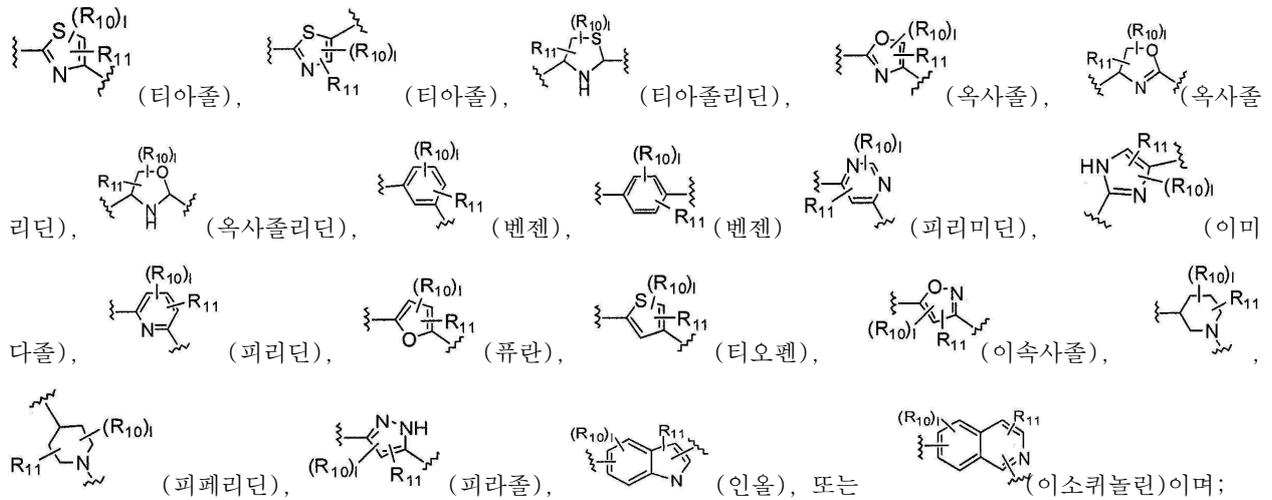
[0051]

[0052]

여기서

B 는

[0053]



[0054]

R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0055]

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0056]

i 는 0-5 사이의 정수이며;

[0057]

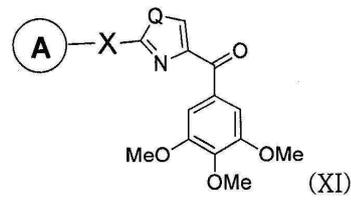
l 는 1-2 사이의 정수이며;

[0058]

n 은 1-3 사이의 정수이다.

[0059]

한 실시예에서, 본 발명은 화학식(XI)의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[0060]

[0061]

여기서

[0062] X 는 결합, NH 또는 S 이며;

[0063] Q 는 O, NH 또는 S 이며;

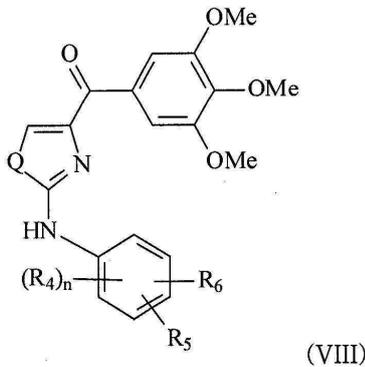
[0064] A 는 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 N-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 S-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 O-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며;

[0065] 여기서 상기 A 고리는 1-5 개의 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alkyl, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 치환기들에 의해 선택적으로 치환되며;

[0066] i 는 0-5 사이의 정수이며;

[0067] 여기서 만약 Q 가 S 이면, X 는 결합이 아니다.

[0068] 한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[0069]

[0070] 여기서

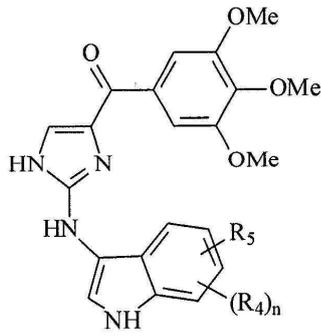
[0071] R₁, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

[0072] Q 는 S, O 또는 NH 이며;

[0073] i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0074] n 은 1-3 사이의 정수이다.

[0075] 한 실시예에서, 본 발명은 화학식 [XI(b)]의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[XI(b)]

[0076]

[0077]

여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

[0078]

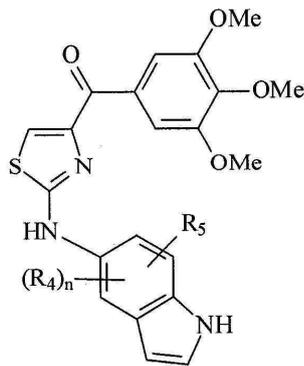
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0079]

n 은 1-4 사이의 정수이다.

[0080]

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 [XI(c)]의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[XI(c)]

[0081]

[0082]

여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

[0083]

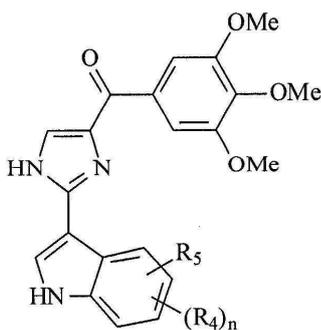
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0084]

n 은 1-4 사이의 정수이다.

[0085]

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 [XI(e)]의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[XI(e)]

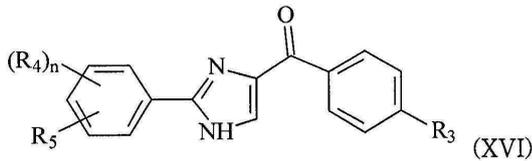
[0086]

[0087] 여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

[0088] i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0089] n 은 1-4 사이의 정수이다.

[0090] 한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (XVI)의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



[0091]

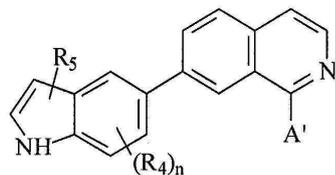
[0092] 여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 H, 0-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, OCH_2Ph , OH, CN, NO_2 , $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $C(O)O$ -alkyl 또는 $C(O)H$ 이며;

[0093] R_3 는 I, Br, Cl, F 이며;

[0094] i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0095] n 은 1-4 이다.

[0096] 한 실시예에서, 본 발명은 화학식 IX의 구조가 나타내는 화합물이거나 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(IX)

[0097]

[0098] R_4 및 R_5 는 수소, 0-alkyl, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$,

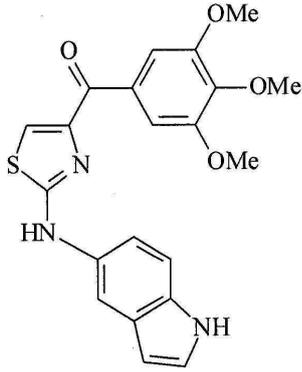
[0099] $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -alkyl, $C(O)H$, $-(O)NH_2$ 또는 NO_2 로부터 독립적으로 선택되며;

[0100] A' 는 포화 및 불포화 N-헤테로사이클, 포화 및 불포화 S-헤테로사이클 그리고 포화 및 불포화 O-헤테로사이클, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클 또는 지방족 선형- 또는 분기형- 사슬의 C_1 에서 C_{30} 탄화수소를 포함하는 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (헤테로) 사이클 고리 시스템이며; 여기서 상기 A 고리는 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노 알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 를 포함하는 1 - 5 개의 동일한 혹은 다른 치환기들에 의해 선택적으로 치환되며;

[0101] i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

[0102] n 는 1-3 사이의 정수이다.

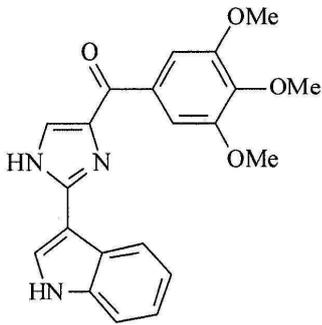
[0103] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (55)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



(55).

[0104]

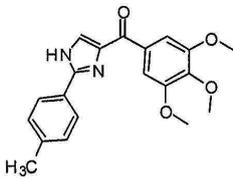
[0105] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (17ya)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



(17ya).

[0106]

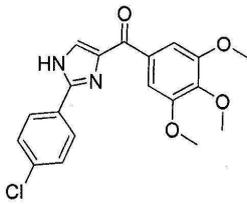
[0107] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (12da)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



(12da).

[0108]

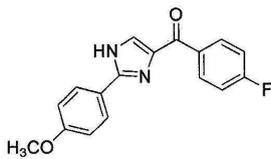
[0109] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (12fa)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



(12fa).

[0110]

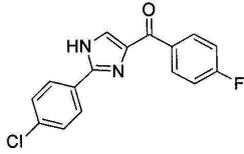
[0111] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (12cb)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



(12cb).

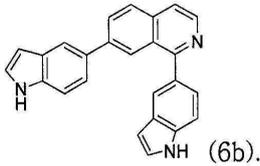
[0112]

[0113] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (12fb)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



[0114]

[0115] 한 실시예에서, 본 발명은 화합물 (6b)의 구조가 나타내는 화합물에 대한 것이다:



[0116]

[0117] 한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약학적 성분에 대한 것이다.

발명의 효과

[0118] 한 실시예에서 본 발명은 본 발명의 화합물 투여를 포함하는 (a) 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; (b) 약물 내성의 종양이나 종양들의 치료; 그리고 (c) 암성 세포의 파괴의 방법에 대한 것이다. 다른 실시예에서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암, 흑색종, 폐암, 직장암, 백혈병; 신장암, CNS 암 및 이상의 조합들로 구성된 군에서 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0119] 본 발명으로 간주되는 주제의 내용이 명세서의 결론 부분에 특별히 지적되어 있으며 뚜렷하게 청구되어 있다. 하지만 본 발명은 작동의 조직 및 방법 그리고 그 목적, 특징 및 이점에 관하여, 동반되는 도면들과 함께 읽을 때 다음의 상세한 설명을 참조함으로써 가장 잘 이해할 수 있다:

제 1 도는 다양한 B-고리 템플릿의 합성을 보여준다. 시약 및 조건: (a) MeOH, CH₃COCl, 83%; (b) 벤즈 이미드 산 에틸 에스테르, CH₂Cl₂, Et₃N, 96%; (c) LiOH, MeOH, H₂O, 65%; (d) EDCI, HOBT, NMM, CH₃OCH₂NH · HCl, 61%; (e) 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘, THF, 48%-71%; (f) CBrCl₃, DBU, CH₂Cl₂, 56%.

제 2 도는 다양한 B-고리 템플릿의 합성을 보여준다. 시약 및 조건: (a) EDCI, HOBT, NMM, CH₃OCH₂NH · HCl, CH₂Cl₂, 51-95%; (b) 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘, THF, 48-78%; (c) LAH, -78 °C, THF, 85%; (d) 테스마틴 시약, CH₂Cl₂, 81%; (e) EDCI, HOBT, NMM, 3,4,5-트리메톡시벤조산, CH₂Cl₂, 58%.

제 3 도는 본 발명의 화합물들의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) MeOH/pH=6.4 인산 완충액, RT; (b) EDCI, HOBT, NMM, HNCH₃OCH₃; (c) CBrCl₃, DBU, CH₂Cl₂; (d) 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘, THF; (e) 요도화 이소프로필 트리페닐포스포늄, *n*-BuLi, THF; (f) LAH, THF; (g) **2e-시스** 및 **2e-트랜스**의 경우, NH₂OH · HCl, C₂H₅OH, H₂O, NaOH; **2g** 및 **2h**의 경우, NH₂OMe · HCl, 피리딘; (h) TsCl, NaH, 염기성 Al₂O₃; (i) NH₂NH₂ · xH₂O, CH₂Cl₂, *t*-BuOH; (j) 디에틸 시아노메틸포스포네이트, *n*-BuLi, THF; (k) 비스-트리메틸실릴카보디이미드, TiCl₄, CH₂Cl₂; (l) EDCI, HOBT, Et₃N, 3,4,5-트리메톡시아닐린, CH₂Cl₂.

제 4 도는 본 발명의 화합물들의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) 브롬, EtOH; (b) 벤조티오아미드, EtOH, 환류; (c) EDCI, HOBT, NMM, HNCH₃OCH₃, CH₂Cl₂; (d) CBrCl₃, DBU, CH₂Cl₂; (e) LAH, THF; (f) 5-(브로모메틸)-1,2,3-트리메톡시벤젠, Ph₃P, THF; (g) *n*-BuLi, THF; (h) (1) HCl, H₂O; (2) NaNO₂, H₂O, 0 °C; (i) 크산틴산 에틸 칼륨; (j) KOH/EtOH; (k) H₂O, HCl; (l) 5-이오도-1,2,3-트리메톡시벤젠, CuI, *t*-BuONa; (m) 2 당량 또는 1 당량 *m*-CPBA, CH₂Cl₂; (n) 3,4,5-트리메톡시아닐린, NEt₃, DMF.

제 5 도는 본 발명의 화합물들의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) *L*-시스테인, EtOH, 65 °C; (b)

EDCI, HOBt, NMM, HNCH₃OCH₃, CH₂Cl₂; (c) TBDMSCl, 이미다졸, THF; (d) 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐, BuLi, THF; (e) TBAF, THF; (f) SOCl₂, Et₂O; (g) NH₃, MeOH; (h) POCl₃; (i) PhSO₂Cl, Bu₄NHSO₄, 톨루엔, 50% NaOH; (j) 1 N NaOH, EtOH, 환류; (k) Boc₂O, 1 N NaOH, 1,4-디옥산; (l) CBrCl₃, DBU, CH₂Cl₂; (m) 1,4-디옥산 중 4 N HCl; (n) NaH, DMF, MeI; (o) HCHO, NaBH₃CN, Et₃N.

제 6 도는 본 발명의 화합물들의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) EtOH, 65 °C; (b) NaOH, C₂H₅OH, 환류; (c) EDCI, HOBt, NMM, HNCH₃OCH₃, CH₂Cl₂; (d) 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐, BuLi, THF; (e) 1,4-디옥산 중 2 N HCl.

제 7 도는 본 발명의 아릴-벤조인-이미다졸(ABI) 화합물들의 제조에 대한 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) *t*-BuOH, I₂, 에틸렌디아민, K₂CO₃, 환류; (b) PhI (OAc)₂, K₂CO₃, DMSO; (c) DBU, CBrCl₃, DMF; (d) NaH, PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (e) *t*-BuLi, 치환된 염화 벤조일, THF, -78 °C; (f) Bu₄NF, THF, RT.

제 8 도는 본 발명의 아릴-벤조인-이미다졸(ABI) 화합물들의 제조에 대한 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) NH₄OH, 옥살알테히드, 에탄올, RT; (b) NaH, PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (c) *t*-BuLi, 치환된 염화 벤조일, THF, -78 °C; (d) Bu₄NF, THF, RT; (e) BBr₃, CH₂Cl₂; (f) *c*-HCl, AcOH, 환류.

제 9 도는 본 발명의 아릴-벤조인-이미다졸(ABI) 화합물들의 제조에 대한 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: (a) NaH, 치환된 염화 벤조일, THF.

제 10 도는 화합물 **12dc**, **12fc**, **12daa**, **12dab**, **12cba** 의 합성 방식을 보여준다. (a) AlCl₃, THF, 환류; (b) **12dab** 는 NaH, CH₃I, **12cba**, **12daa** 는 BnBr, THF, 환류.

제 11 도는 화합물 **11gaa**, **121a** 의 합성 방식을 보여준다. (a) NH₄OH, 에탄올, 글리옥살, RT; (b) NaH, 치환된 PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (c) *t*-BuLi (헥텐 중 1.7 M), 치환된 염화 벤조일, THF, -78 °C; (d) Bu₄NF, RT.

제 12 도는 화합물 **15xaa** 및 **12xa** 의 합성 방식을 보여준다. (a) 1. KOH, 에탄올; 2. PhSO₂Cl, 아세톤; (b) NH₄OH, 글리옥살, 에탄올, RT; (c) NaH, PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (d) *t*-BuLi (헥텐 중 1.7 M), 염화 벤조일, THF, -78 °C; (e) NaOH, 에탄올, H₂O, 환류.

제 13 도는 **17ya** 의 합성 방식을 보여준다. (a) 1. KOH, 에탄올, 2. PhSO₂Cl, 아세톤, RT; (b) NH₄OH, 글리옥살, 에탄올, RT; (c) NaH, PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (d) *t*-BuLi (헥텐 중 1.7 M), 염화 벤조일, THF, -78 °C; (e) NaOH, 에탄올, H₂O, 환류.

제 14 도는 **12fa** 의 합성 방식을 보여준다. (a) NH₄OH, 옥살알테히드, 에탄올, RT; (b) NaH, PhSO₂Cl, THF, 0 °C - RT; (c) *t*-BuLi, 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일, THF, -78 °C; (d) Bu₄NF, THF, RT.

제 15 도는 화합물 **55** 의 합성 방식을 보여준다.

제 16 도는 이소퀴놀린 및 퀴놀린 기반 화합물들의 합성 방식을 보여준다. **제 16A 도**는 이소퀴놀린 유도체의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: a) 아릴보론산(1 당량), Pd(PPh₃)₄(0.01 당량), K₂CO₃, H₂O, DMF, 5 h; b) 아릴보로익산(2.4 당량), Pd(PPh₃)₄ (0.04 당량), K₂CO₃, H₂O, DMF, 16 h; c) 이랄보로익산(1.2 당량), Pd(PPh₃)₄ (0.04 당량), K₂CO₃, H₂O, DMF, 16 h. **제 16B 도**는 화합물 **41** 및 **44** 의 합성 방식을 보여준다. 시약 및 조건: a) 염화 *p*-플루오로벤젠술포닐, 피리딘, 피리딘, 80 °C, 3 h; b) 5-인도레보로닉산 (1.2 당량), Pd(PPh₃)₄ (0.02 당량), K₂CO₃, H₂O, DMF, 16 h. **제 16C 도**는 이소퀴놀린 유도체 **6d** 의 합성 방식을 보여준다. **제 16D 도**는 이소퀴놀린 유도체 **6c** 의 합성 방식을 보여준다. **제 16E 도**는 이소퀴놀린 유도체 **6b** 의 합성 방식을 보여준다.

제 17 도는 ABI 화합물 **12ga**(아세토니트릴에 용해)의 표준 용해도를 보여준다. X-축은 화합물의 양이고 y 축은 m/z 봉우리 넓이다.

제 18 도는 항류물린 화합물 **1h**, **1c**, **66a**, **2r-HCl**, **5a** 및 **5c** 의 측정된 수용성 용해도이다.

제 19 도는 콜히친 결합 부위 튜블린 억제제의 구조를 보여준다.

제 20 도는 항류물린 화합물 **1h**, **1c**, **2j**, **66a** 및 **5a** 의 생체의 튜블린 중합 억제의 능력을 보여준다.

제 21 도는 다약제 내성의 흑색종 세포주(MDR 세포) 및 그와 일치하는 민감한 어미 세포주(정상 흑색종 세포)에 대한 2-아릴-4-벤조일-이미다졸 화합물(ABIs)의 용량 반응 곡선을 다른 항암 약물과 화합물에 비교하여 보여준다. 파클리탁셀과 빈블라스틴 및 콜히친의 두 곡선 사이의 큰 거리는 이들이 P-당단백질(P-gp)의 기질임을 나타낸다. 각 ABI 화합물의 겹치는 두 곡선들은 ABI 화합물들이 P-gp 기질이 아니었으며 다약제 내성을 극복했음을 나타낸다.

제 22 도는 생체의 튜블린 중합에 대한 ABI 화합물의 영향을 제시한다. 튜블린(0.4 mg/측정)은 10 μ M ABI 화합물들(부형제 대조 물질 5% DMSO)에 노출되었다. 340 nm 에서의 흡수를 37°C 에서 1 분마다 15 분 동안 측정했으며 이는 ABI 화합물인 **12da**, **12cb** 및 **12db** 가 생체의 튜블린 중합을 억제했음을 잘 보여준다.

제 23 도는 반고형 한천에서의 B16-F1 흑색종 집락 형성능 측정을 보여주며, ABI 화합물들이 농도 의존 방식으로 집락 형성을 억제했음을 나타낸다. **제 23A 도**는 대조 물질과 각 시험 화합물 (**12cb**, **12da** 및 **12fb**)의 100 nM 에서의 대표적인 사진을 보여준다. 각 웰의 직경은 35 mm 이었다. **제 23B 도**는 시험한 화합물(**12cb**, **12da** 및 **12fb**) 각각의 측정에 대한 수량화 결과를 보여준다. P 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에 의한 스튜데نت t 검정을 사용하여 대조 물질과 비교함으로써 계산했다. 열은 삼회 반복의 평균; 막대는 SD.

제 24 도는 ABI 화합물들의 생체 내 연구를 보여준다. **제 24A 도**는 C57/BL 생쥐에서 B16-F1 흑색종 종양에 대한 **12cb** 의 생체 내 활성도를 보여준다. **제 24B 도**는 C57BL/6 생쥐 및 SHO 누드 생쥐에서 B16-F1 흑색종에 대한 **12fb** 의 생체 내 활성도를 보여준다. 그 결과는 **12fb** 가 흑색종 종양 성장을 용량 의존 방식으로 억제했음을 보여주었다. B16-F1 흑색종 동종이식(그룹 당 n=5)을 포함하는 C57BL/6 생쥐마다 옆구리에 0.5×10^6 개 세포를 s.c. 주입했다. 종양이 $\sim 100 \text{ mm}^3$ 에 다다랐을 때 일일 30 μ L 의 i.p. 치료가 시작되었다. **제 24C 도**는 A375 인체 흑색종 이종이식에 대한 **12fb** 의 생체 내 활성도를 보여준다. SHO 누드 생쥐는 A375 인체 흑색종 이종이식(그룹 당 n=5)을 받았다. 생쥐마다 옆구리에 2.5×10^6 개 세포를 s.c. 주입했다. 종양 크기가 $\sim 150 \text{ mm}^3$ 에 다다랐을 때 일일 30 μ L 의 i.p. 치료가 시작되었다. 대조 물질, 부형제 용액만; 점, 평균; 막대, SD. DTIC, (5-(3,3,-디메틸-1-트리아제닐)-이미다졸-4-카복사미드; 다카바진.

제 25 도는 경쟁적인 콜히친 부착 검사를 보여준다. **제 25A 도**는 [^3H]-콜히친 경쟁적 결합의 설팅 근접 측정법을 나타내며, **12cb** 가 튜블린 콜히친 결합 부위에 경쟁적으로 결합됨을 보여준다. **제 25B 도**는 흐름 세포측정을 사용하는 세포 주기의 대표적인 그래프로서 ABI 화합물(**12da** 및 **12fb** 의 실례)이 24 시간 배양 후 G2/M 기에서 A375 세포를 억압했음을 보여준다. 그 효과 및 효능은 콜히친과 유사했다. **제 25C 도**는 세포 주기 분석의 수량화를 나타낸 그래프이다. 모든 시험한 화합물들(**12cb**, **12da** 및 **12fb** 의 실례)은 G2/M 기에서 용량 의존 방식으로 A375 세포를 억압했다. ABI **12da** 는 콜히친보다 더 큰 효능을 보여주었다. **제 25D 도**는 A375 세포를 다른 농도의 **12cb**, **12da** 및 **12fb** 와 함께 24 시간 배양한 후 흐름 세포 측정을 사용한 세포 주기의 분석을 보여준다. 콜히친은 50 nM 에서 시작하여 G2/M 기에서 대부분의 세포를 억압했다. **12cb**, **12da** 및 **12fb** 또한 각각 200, 500 및 200 nM 에서 시작하여 G2/M 에서 대부분의 세포를 억압했다.

제 26 도는 튜블린 중합에 대한 **17ya**(위) 및 **55**(아래)의 영향을 보여준다. 튜블린 (0.4 mg)은 시험용 화합물(1 및 5 μ M)에 노출되었다. 340 nm 에서의 흡광을 15 분 동안 1 분마다 측정했다. 5 μ M 콜히친을 양성 대조 물질로서 사용했다.

제 27 도는 텍셀 내성의 전립선암(PC-3_TxR) 이종이식 모델(위)에 대한 **17ya** 의 종양 억제를 보여준다. 동물들은 **17ya** 에 대한 독성의 결여를 나타내는 종양 퇴행에도 불구하고 계속하여 체중이 늘어났다(아래).

제 28 도는 화합물 **1h**, **2k** 및 **2l** 가 튜블린의 콜히친 결합 부위와의 결합을 통해 튜블린 중합을 억제하는 것을 보여준다. (A) **1h** (-H) 및 **2k** (-F) 및 **2l** (-OH)의 구조. (B) 화합물의 튜블린 중합에 미치는 영향. 튜블린(0.4 mg)이 화합물 **1h**, **2k** 및 **2l** (10 μ M)에 노출되었다. 340 nm 에서의 흡수를 1 분마다 15 분 동안 측정했다. (C) 질량 분석 경쟁적 결합 분석(n = 3)을 사용한 콜히친, 빈블라스틴 및 파클리탁셀의 결합 부위에 대한 **1h** 의 경쟁 능력; 막대, SD.

제 29 도는 화합물 **1h**, **2k** 및 **2l** 가 G2/M 기에 세포들을 정지시키며 세포자멸사를 유도한 것을 보여준다. (A)

PC-3 및 A375 세포에 대한 24 시간의 화합물 치료 후의 세포 주기 분석의 대표적인 그래프. (B) PC-3 및 A375 세포의 24 시간 치료 이후 **1h**, **2k** 및 **2l** 에 의해 유도된 G2/M 비율의 변화. (C) 24 시간 후 세포질 DNA-히스톤 복합체 형성을 강화하는 **1h**, **2k** 및 **2l** 의 능력(n = 3); 막대, SD. 콜히친 및 빈블라스틴을 양성 대조물질로 사용했다.

제 30 도는 생쥐와 쥐에서 **1h**, **2k** 및 **2l** 를 투여한 약물동력학적 연구를 보여준다. (A) ICR 생쥐에서의 SMART 화합물들의 농도-시간 곡선(n = 3); 막대, SD. SMART 화합물은 꼬리 정맥의 i.v. 주입으로 15 mg/kg 투여했다. (B) SD 쥐에서 **1h** 및 **2k** 의 농도-시간 곡선 (n = 4); 막대, SD. Spague-Dawley 쥐에게 DMSO/PEG300 (1/4). 배합을 사용하여 2.5 mg/kg i.v. 투여했음.

제 31 도는 생쥐에서 SMART 화합물의 생체 내 항암 효능(i.p. 투여) 및 신경독성을 제시한다. (A) 누드 생쥐 (n = 6-8)에 이종이식된 PC-3 전립선 종양에 대한 SMART 화합물의 효능. (B) 누드 생쥐 (n = 8)에 이종이식된 PC-3 전립선종양에 대한 빈블라스틴 효능. (C) A375 흑색종 이종이식을 가진 누드 생쥐 (n = 10)에서 **1h** 및 **2k** 의 생체 내 효능. 누드 생쥐는 2.5 x 10⁶개 PC-3 혹은 A375 세포를 이용하여 접종시켰으며 종양 형성 (150-200 mm³) 이후 i.p. 일일 (SMART 화합물) 그리고 q2d (빈블라스틴) 투여를 수행했다. 각 점은 각 그룹의 동물들에 대한 평균 종양 부피를 나타낸다. (D) ICR 생쥐 (n = 7 또는 8)에서 **1h** 의 생체 내 신경독성 (로타로드 시험). **1h** (5 및 15 mg/kg), 빈블라스틴 (0.5 mg/kg) 및 부형제는 일일 i.p.로 투여했으며, 빈블라스틴 양성-대조물질로 사용했음. 31 일에는 투여가 중단되었다. *, p < 0.05. 막대, SE.

제 32 도는 콜히친 결합 부위에서 튜블린을 표적으로 하는 ABI 화합물들의 분자 모델링을 보여준다. **제 32A 도** 및 **32B 도**는 화합물 **12cb** 및 **11cb** 의 분자 모델링을 각각 보여준다.

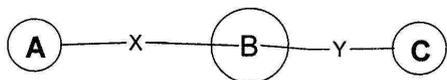
제 33 도는 WM-164 흑색종 세포의 면역형광 표지의 미세관에 대한 현미경 상을 보여주며, 미세관 종류가 18 시간의 화합물 치료 이후 극적으로 변경되었음을 나타낸다. 이것은 ABI 화합물이 튜블린을 표적으로 삼으며 기능적 미세관 형성을 방해한다는 시각적 증거를 제공한다.

제 34 도는 이종이식 모델의 i.p. 주입 이후 **6b** 및 **6c** 의 효능과 내약성을 보여준다. **A.** PC-3 동종이식은 부형제(qd), **6b** (40 mg/kg, qd), 또는 **6c** (40 mg/kg, qd)로써 3 주 동안 치료했음. 투여 부형제는 Tween80 내 20% Captex200 로써 구성되었음. 종양 부피(mm³) 를 시간에 대해 그래프로 나타냈으며 8 마리 동물의 평균 ± SD 를 보여준다. 종양 부피는 왼쪽 패널에, 체중은 오른쪽 패널에 각각 보여준다. **B.** 누드 생쥐 각각의 간 크기는 3 주의 치료 이후 측정했다. **C.** 백혈구의 숫자는 3 주의 치료 이후 동물에서 채취한 전혈에서 계수했다.

도시의 간결성과 명확성을 위하여, 그림에 나와 있는 요소들은 반드시 그 실제 크기에 맞추어 그려진 것이 아님을 이해해야 한다. 예를 들어, 일부 요소들의 치수가 명확성을 위하여 다른 요소들보다 과장되어 표시될 수 있다. 더욱이 적절하다고 간주되는 경우, 참조 번호는 해당되거나 유사한 요소를 나타내기 위해 그림들에서 반복될 수 있다.

발명의 상세한 설명

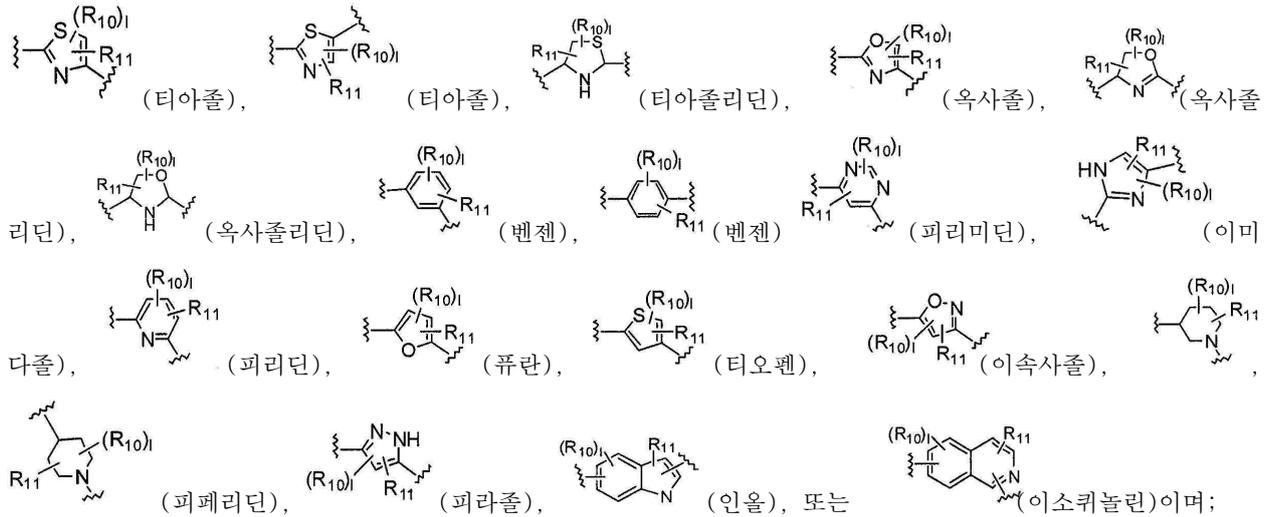
한 실시예에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서

A 및 **C** 는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 단일-, 집합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 N-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 S-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 O-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며;

B 는



R_{10} 및 R_{11} 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, COOH, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

X 는 결합, NH, C_1 부터 C_5 탄화수소, O, 또는 S 이며;

Y 는 결합, $-C=O$, $-C=S$, $-C=N-NH_2$, $-C=N-OH$, $-CH-OH$, $-C=CH-CN$,

$-C=N-CN$, $-CH=CH-$, $C=CH(CH_3)_2$, $-C=N-OMe$, $-(C=O)-NH$, $-NH-(C=O)$, $-(C=O)-O$, $-O-(C=O)$, $-(CH_2)_{1-5}-(C=O)$, $(C=O)-(CH_2)_{1-5}$, $-(SO_2)-NH-$, $-NH-(SO_2)-$, SO_2 , SO 또는 S 이며;

여기서 상기 A 및 C 고리는 1-5 개의 독립적인 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, COOH, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 치환기들에 의해 선택적으로 치환되며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며;

여기서

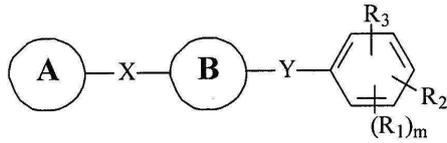
만약 B 가 벤젠 고리, 티오펜 고리, 퓨란 고리 또는 인돌 고리이면 X 는 결합이나 CH_2 가 아니고 A 는 인돌이 아니며; 또한

만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

한 실시예에서, 화학식 I 의 화합물에서 A 는 인돌일이다. 다른 실시예에서 A 는 2-인돌일이다. 다른 실시예에서 A 는 페닐이다. 다른 실시예에서 A 는 피리달이다. 다른 실시예에서 A 는 나프틸이다. 다른 실시예에서 A 는 이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 I 의 화합물에서 B 는 티아졸이다. 다른 실시예에서, 화학식 I 의 화합물에서 B 는 티아졸이다; Y 는 CO 이며 X 는 결합이다. 화학식 I 의 화합물에 대한 비제한적 예는 다음에서 선택된다: (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-2-일)메타논(8), (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-5-일)메타논 (21).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식(Ia)의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:

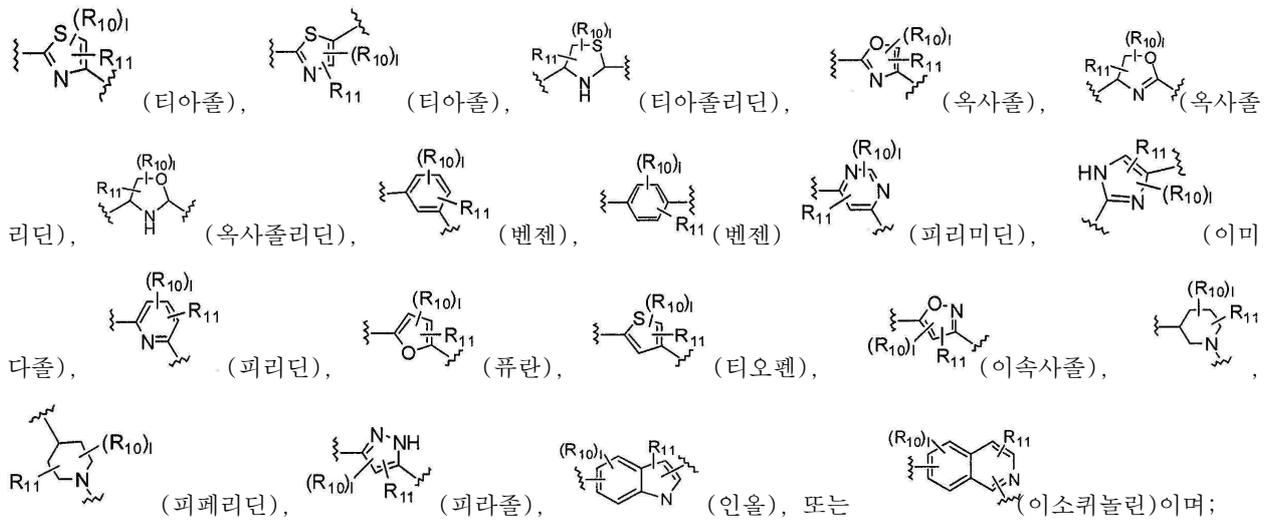


(Ia)

여기서

A 는 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 N-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 S-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 O-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며;

B 는



R₁, R₂ 및 R₃ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

X 는 결합, NH, C₁ 부터 C₅ 탄화수소, O, 또는 S 이며;

Y 는 결합, -C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

-C=N-CN, -CH=CH-, -C=C(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

여기서 상기 A 고리는 1-5 개의 독립적인 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 치환기들에 의해 선택적으로 치환되며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며;

m 은 1-3 사이의 정수이며;

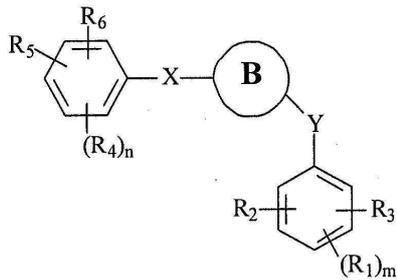
여기서

만약 B 가 벤젠 고리, 티오펜 고리, 퓨란 고리 또는 인돌 고리이면 X 는 결합이나 CH₂ 가 아니고 A 는 인돌이 아니며; 또한

만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

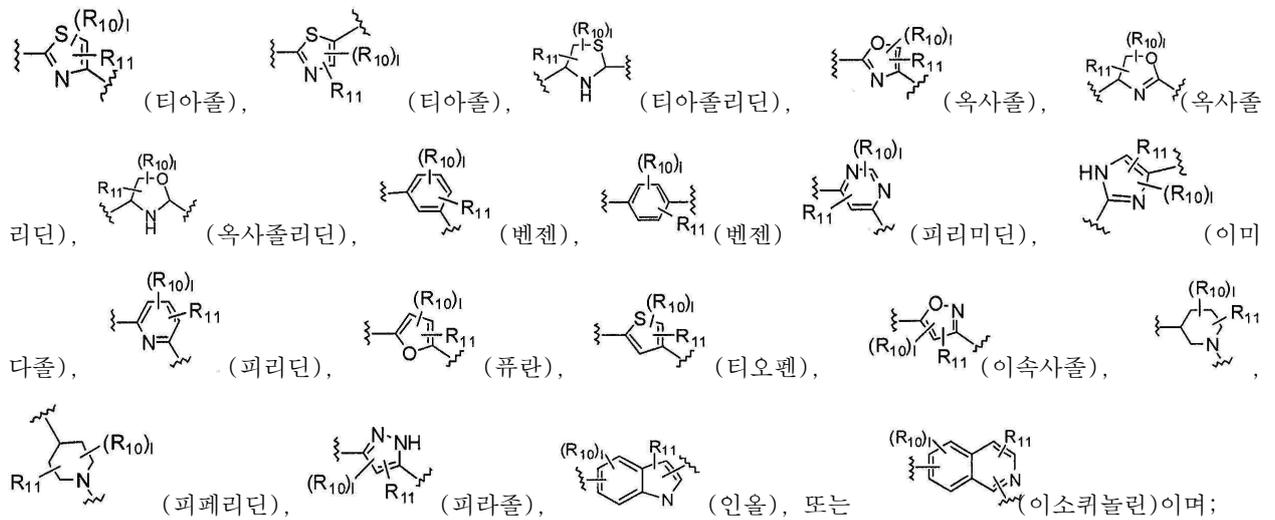
한 실시예에서, 본 발명은 화학식(II)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토트머 또는 이성질체에 대한 것이다:



II

여기서

B 는



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

X 는 결합, NH, C₁ 부터 C₅ 탄화수소, O, 또는 S 이며;

Y 는 결합, -C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

-C=N-CN, -CH=CH-, C=CH(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며;

n 은 1-3 사이의 정수이며; 또한

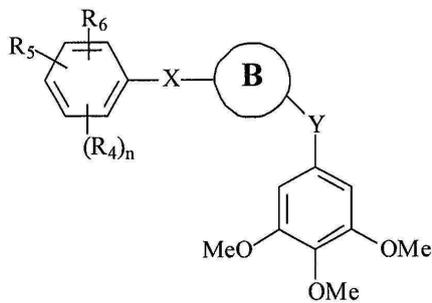
m 은 1-3 사이의 정수이며;

여기서

만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

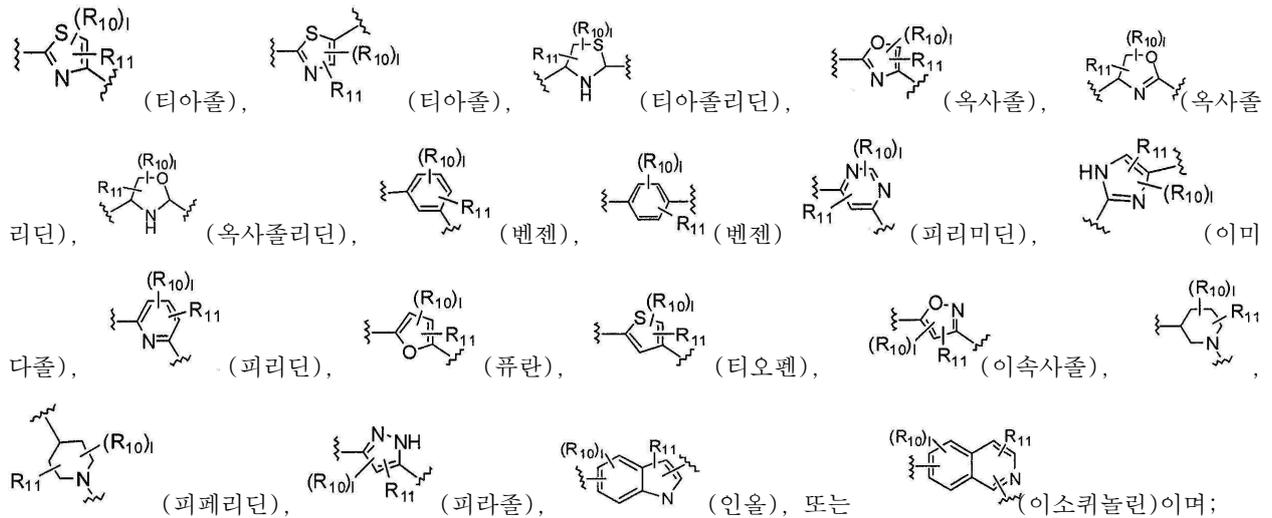
한 실시예에서, 본 발명은 화학식(III)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(III)

여기서

B 는



R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며; 또한

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실,

$-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

X 는 결합, NH, C_1 부터 C_5 탄화수소, O, 또는 S 이며;

Y 는 결합, $-C=O$, $-C=S$, $-C=N-NH_2$, $-C=N-OH$, $-CH-OH$, $-C=CH-CN$,

$-C=N-CN$, $-CH=CH-$, $C=CH(CH_3)_2$, $-C=N-OMe$, $-(C=O)-NH$, $-NH-(C=O)$, $-(C=O)-O$, $-O-(C=O)$, $-(CH_2)_{1-5}-(C=O)$, $(C=O)-(CH_2)_{1-5}$, $-(SO_2)-NH-$, $-NH-(SO_2)-$, SO_2 , SO 또는 S 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며; 또한

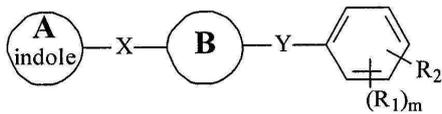
n 은 1-3 사이의 정수이며;

여기서

만약 B 가 인돌이면 X 는 O 가 아니며; 또한

만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

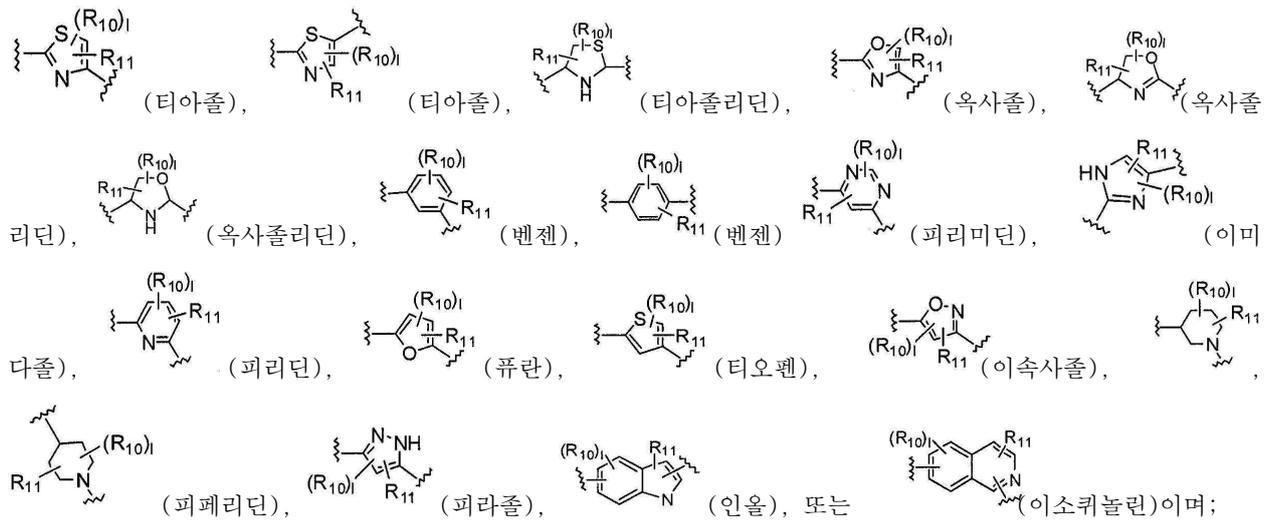
한 실시예에서, 본 발명은 화학식(IV)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(IV)

여기서 고리 A 는 인돌일이며;

B 는



R_1 및 R_2 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

R_{10} 및 R_{11} 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

X 는 결합, NH , C_1 부터 C_5 탄화수소, O , 또는 S 이며;

Y 는 결합, $C=O$, $-C=S$, $-C=N-NH_2$, $-C=N-OH$, $-CH-OH$, $-C=CH-CN$,

$-C=N-CN$, $-CH=CH-$, $-C=CH(CH_3)_2$, $-C=N-OMe$, $-(C=O)-NH$, $-NH-(C=O)$, $-(C=O)-O$, $-O-(C=O)$, $-(CH_2)_{1-5}-(C=O)$, $(C=O)-(CH_2)_{1-5}$, $-(SO_2)-NH-$, $-NH-(SO_2)-$, SO_2 , SO 또는 S 이며;

여기서 상기 **A** 는 O -알킬, O -할로알킬, F , Cl , Br , I , 할로알킬, CF_3 , CN , $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 에 의해 선택적으로 치환되며; 또한

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며; 또한

m 은 1-4 사이의 정수이며;

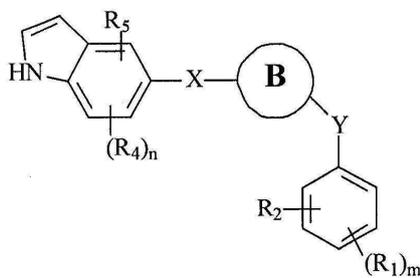
여기서

만약 **B** 가 벤젠 고리, 티오펜 고리, 퓨란 고리 또는 인돌 고리이면 **X** 는 결합이나 CH_2 가 아니며;

만약 **B** 가 티아졸 고리이면 **X** 는 결합이 아니다.

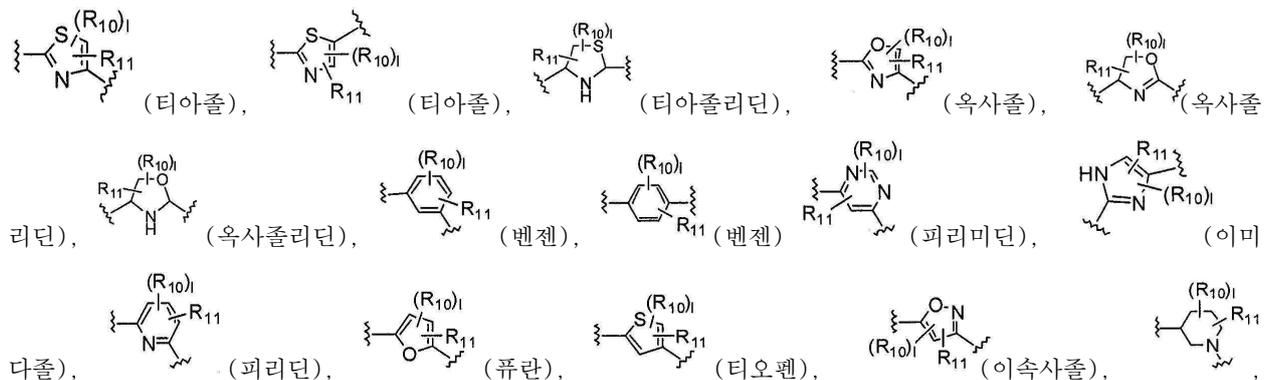
다른 실시예에서, 화학식 IV 에서 인돌일의 고리 **A** 는 **X** 에 대한 1-7 위치들 가운데 하나에 부착하거나 **X** 가 결합인 경우(즉, 아무 것도 없음) **D** 를 향한다.

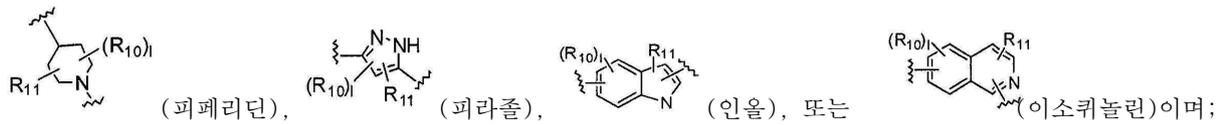
한 실시예에서, 본 발명은 화학식 IV(a)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



IV(a)

B 는





R₁, R₂, R₄ 및 R₅ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며; 또한

R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

X 는 결합, NH, C₁ 부터 C₅ 탄화수소, O, 또는 S 이며;

Y 는 결합 또는 C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

-C=N-CN, -CH=CH-, C=CH(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

l 은 1-2 사이의 정수이며;

n 은 1-2 사이의 정수이다; 또한

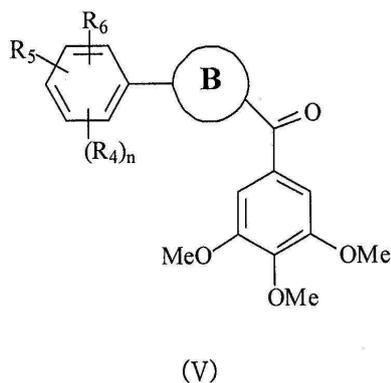
m 은 1-3 사이의 정수이며;

여기서

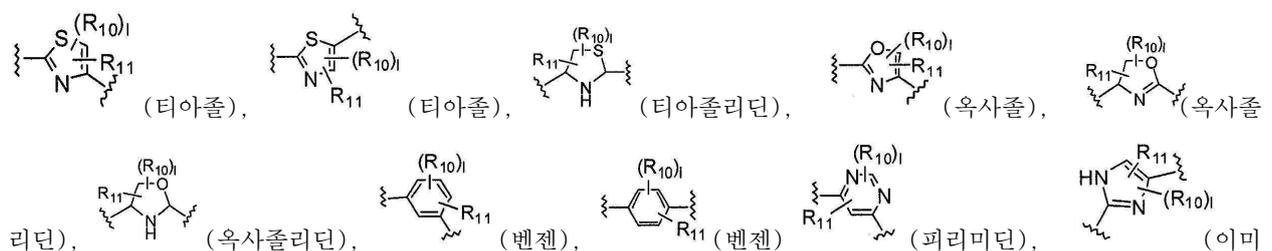
만약 B 가 벤젠 고리, 티오펜 고리, 퓨란 고리 또는 인돌 고리이면 X 는 결합이나 CH₂ 가 아니며;

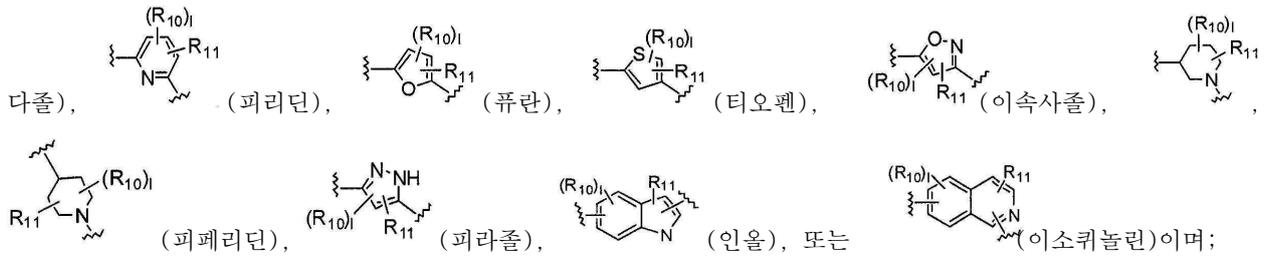
만약 B 가 티아졸 고리이면 X 는 결합이 아니다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (V)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



B 는





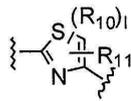
R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

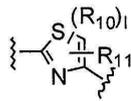
R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

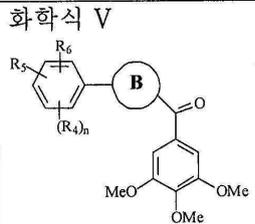
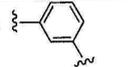
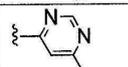
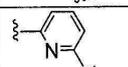
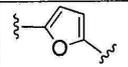
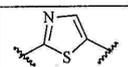
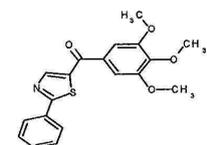
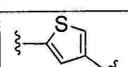
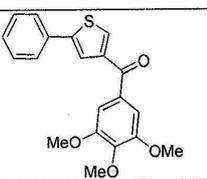
l 은 1-2 사이의 정수이며; 또한

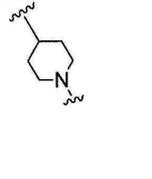
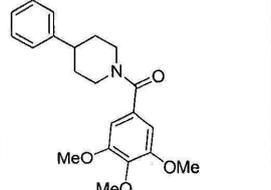
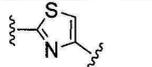
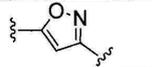
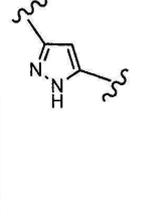
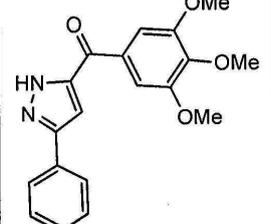
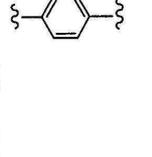
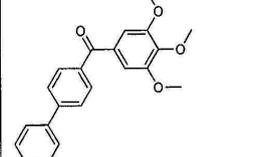
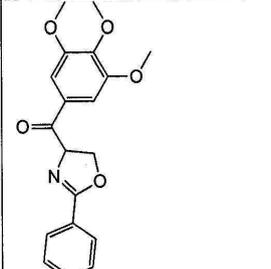
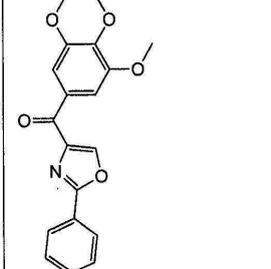
n 은 1-3 사이의 정수이다.



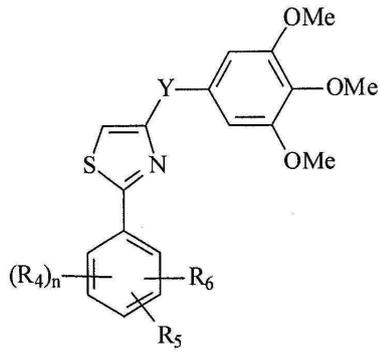
다른 실시예에서, 화학식 V 의 B 는 티아졸  이 아니다. 다른 실시예에서, 화학식 V 의 B 는 옥사졸 이 아니다. 다른 실시예에서 화학식 V 의 B 는 옥사졸린이 아니다. 다른 실시예에서 화학식 V 의 B 는 이미다졸 이 아니다. 다른 실시예에서, 화학식 V 의 B 는 티아졸, 옥사졸, 옥사졸린 혹은 이미다졸이 아니다.

다른 실시예에서, 본 발명은 다음 화합물들에 대한 것이다:

화학식 V	화합물	B	R ₄ , R ₅ 및 R ₆	
	1a		H	
	1b		H	
	1c		H	
	1d		H	
	1e			H
	1f			H

1g			H
1h			H
1i			H
1k			H
1l			H
35a			H
36a			H

다른 실시예에서, 본 발명은 화학식(VI)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(VI)

여기서

R₁, **R₅** 및 **R₆** 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며; 또한

Y 는 결합 또는 C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

-C=N-CN, -CH=CH-, C=CH(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이며;

n 은 1-3 사이의 정수이며; 또한

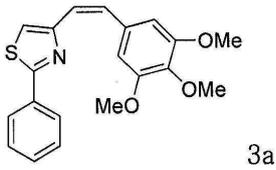
i 는 0-5 사이의 정수이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 다음 화합물들에 대한 것이다:

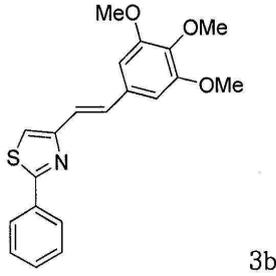
화학식 VI	화합물	Y	R ₄ , R ₅ 및 R ₆
	1h	-C=O	H
	2a	-C=C(CH ₃) ₂	H
	2b	-CH-OH	H
	2c	-C=CH-CN (cis 및 trans)	H
	2d	-C=N-NH ₂	H
	2e	-C=N-OH	H
	2f	-C=N-OMe (cis 및 trans)	H
	2g	-(C=O)- NH-	H
	2h	-NH- (C=O)-	H
	2i	없음	H
	2j	-C=N-CN (cis 및 trans)	H
	2k	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -F
	2l	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -OH
	2m	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₃
	2n	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₂ -CN
	2o	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -N(CH ₃) ₂
2p	C=O	R ₄ = <i>m</i> -F;	

			R ₅ = <i>p</i> -F; R ₆ = <i>m</i> -F; n=1
	2q	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₂ - (C=O)NH ₂
	2r	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₂ NH ₂
	2s	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₂ NH- CH ₃
	2t	C=O	R ₄ = <i>m</i> -OMe; R ₅ = <i>p</i> -OMe; R ₆ = <i>m</i> -OMe; n=1
	2u	C=O	R ₄ =R ₆ =H R ₅ = <i>p</i> -CH ₂ NMe ₂

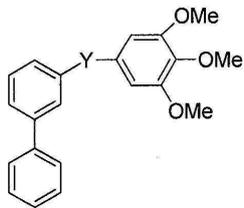
한 실시예에서, 본 발명은 화합물 3a 에 대한 것이다:



한 실시예에서, 본 발명은 화합물 3b 에 대한 것이다:



한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서,

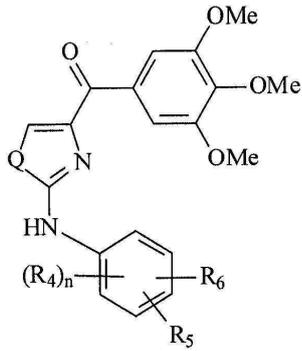
Y 는 결합 또는 C=O, -C=S, -C=N-NH₂, -C=N-OH, -CH-OH, -C=CH-CN,

-C=N-CN, -CH=CH-, C=CH(CH₃)₂, -C=N-OMe, -(C=O)-NH, -NH-(C=O), -(C=O)-O, -O-(C=O), -(CH₂)₁₋₅-(C=O), (C=O)-(CH₂)₁₋₅, -(SO₂)-NH-, -NH-(SO₂)-, SO₂, SO 또는 S 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 다음 화합물들에 대한 것이다:

화학식 VII	화합물	Y
	4a	S
	4b	SO ₂
	4c	SO
	4d	-(SO ₂)-NH-

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(VIII)

여기서

R₁, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

Q 는 S, O 또는 NH 이며;

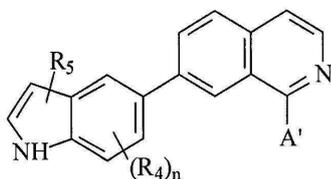
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-3 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 다음 화합물들에 대한 것이다:

화학식 VIII	화합물	R ₄	R ₅	R ₆	Q
	5a	H n=1	H	H	S
	5b	H n=1	<i>p</i> -CH ₃	H	S
	5c	H n=1	<i>p</i> -F	H	S

한 실시예에서, 본 발명은 화학식(IX)의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(IX)

여기서

R₁ 및 R₆ 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂,

-(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알

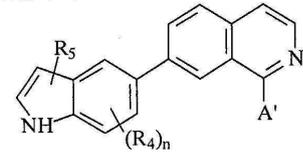
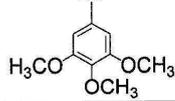
킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

A'는 할로겐; 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 N-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 S-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 O-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며; 여기서 상기 A' 고리는 1-5 개의 독립적으로 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

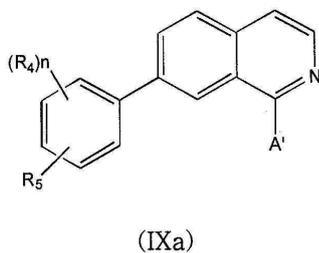
n 은 1-3 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 IX 의 화합물은 다음 화합물들의 구조들에 의해 나타낸다:

화학식 IX	화합물	A'	R ₄ , R ₅
	6a		H
	6b		H
	6c		H
	6d	Cl	H

한 실시예에서, 화학식 A'는 페닐이다. 다른 실시예에서 화학식 IX 의 A'는 치환된 페닐이다. 다른 실시예에서 화학식 IX 의 A'는 할로겐이다. 다른 실시예에서 A'의 치환은 할로겐이다. 다른 실시예에서 그 치환은 4-F 이다. 다른 실시예에서 그 치환은 3,4,5-(OCH₃)₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 IX 의 A'는 치환되거나 비치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 IX 의 A'는 치환되거나 비치환된 2-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 IX 의 A'는 치환되거나 비치환된 3-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 IX 의 화합물들은 제 16A 도에 제시되어 있다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (IXa)의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서

R₄ 및 R₅ 은 독립적으로 수소, O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂,

-(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

A'는 할로겐; 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되

거나 비치환된, 포화 또는 불포화 *N*-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 *S*-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 *O*-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며; 여기서 상기 **A'** 고리는 1-5 개의 독립적으로 *O*-알킬, *O*-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)*O*-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며;

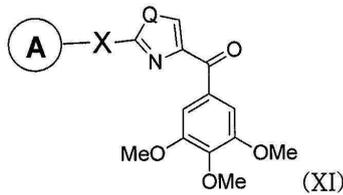
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-3 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 **A'**는 페닐이다. 다른 실시예에서 화학식 **IXa**의 **A'**는 치환된 페닐이다. 다른 실시예에서 화학식 **IXa**의 **A'**는 할로젠이다. 다른 실시예에서 **A'**의 치환은 할로젠이다. 다른 실시예에서 그 치환은 4-F 이다. 다른 실시예에서 그 치환은 3,4,5-(OCH₃)₃이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 **A'**는 치환되거나 비치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 **A'**는 치환되거나 비치환된 2-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 **A'**는 치환되거나 비치환된 3-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물들은 제 16A 도에 제시되어 있다.

다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1-클로로-7(4-플루오로페닐)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 7-(4-플루오로페닐)-1-(1*H*-인돌-5-일)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 7-(4-플루오로페닐)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1,7-비스(4-플루오로페닐)이소퀴놀린(**40**)이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1,7-비스(3,4,5-트리메톡시페닐)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1-(4-플루오로페닐)-7-(3,4,5-트리메톡시페닐)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1-(1*H*-인돌-5-일)-7-(3,4,5-트리메톡시페닐)이소퀴놀린이다. 다른 실시예에서, 화학식 **IXa**의 화합물은 1-클로로-7-(3,4,5-트리메톡시페닐)이소퀴놀린이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 **XI**의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서

X 는 결합, NH 또는 S 이며;

Q 는 O, NH 또는 S 이며; 또한

A 는 치환되거나 비치환된 단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (이중) 원자 고리 시스템, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 *N*-헤테로사이클, 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 *S*-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된 포화 또는 불포화 *O*-헤테로사이클; 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 환식 탄화수소; 또는 치환되거나 비치환된, 포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클이며; 여기서 상기 **A** 고리는 1-5 개의 독립적으로 *O*-알킬, *O*-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)*O*-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며; 또한

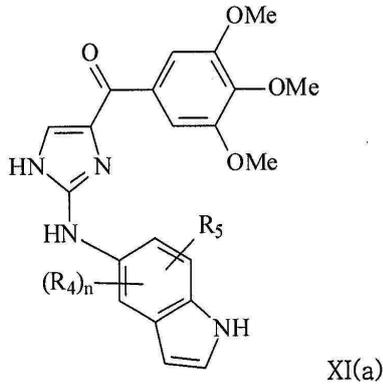
i 는 0-5 사이의 정수이며;

여기서 만약 **Q** 가 S 이면, **X** 는 결합이 아니다.

한 실시예에서, 화학식 **XI**의 화합물의 **A**는 Ph 이다. 다른 실시예에서, 화학식 **XI**의 화합물의 **A**는 치환된 Ph 이다. 다른 실시예에서 치환은 4-F 이다. 다른 실시예에서, 그 치환은 4-Me 이다. 다른 실시예에서, 화합물 **XI**

의 Q 는 S 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XI 의 화합물은 NH 이다. 화학식 XI 의 화합물에 대한 비제한적 예는 다음에서 선택된다: (2-(페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (5a), (2-(*p*-톨일아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (5b), (2-(*p*-플루오로페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (5c), (2-(페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 (5Ha), (2-(*p*-톨일아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 (5Hb), (2-(*p*-플루오로페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 (5Hc).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XI(a)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:

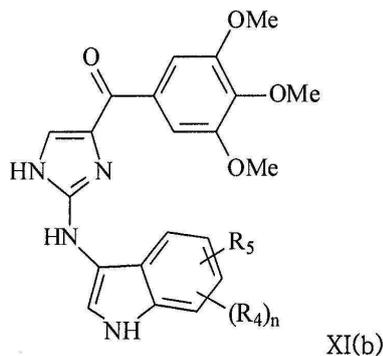


여기서 R₄ 및 R₅ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XI(b)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:

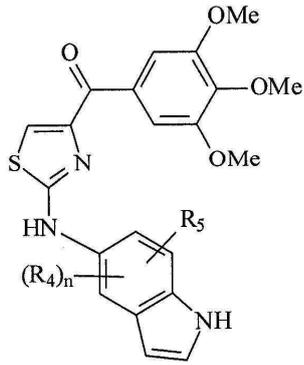


여기서 R₄ 및 R₅ 은 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XI(c)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



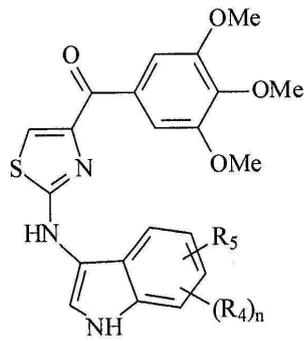
XI(c)

여기서 R₄ 및 R₅ 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XI(d)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



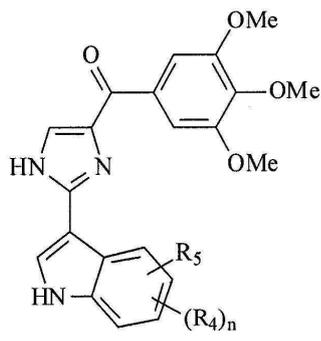
XI(d)

여기서 R₄ 및 R₅ 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XI(e)의 구조가 나타내는 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



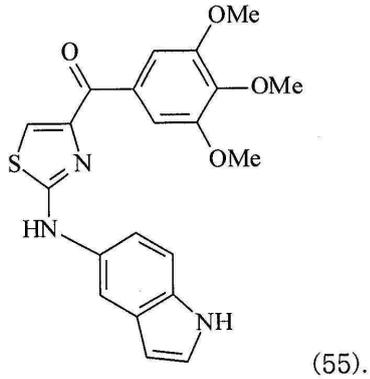
XI(e)

여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF_3 , CN, $-CH_2CN$, NH_2 , 히드록실, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, $-OCH_2Ph$, $-NHCO$ -알킬, $COOH$, $-C(O)Ph$, $C(O)O$ -알킬, $C(O)H$, $-C(O)NH_2$ 또는 NO_2 이며;

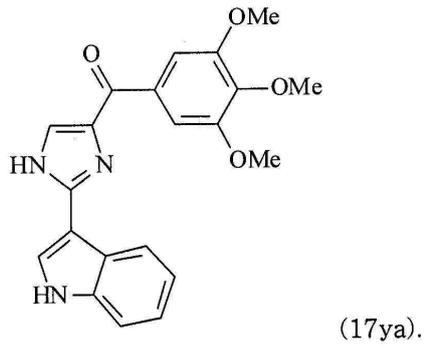
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

다른 실시예에서, 화학식 XI 의 화합물은 화합물 55 의 구조가 나타낸다:

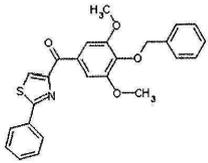
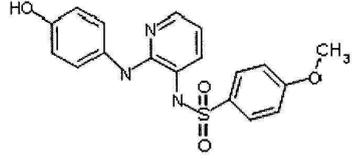
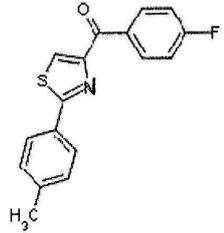
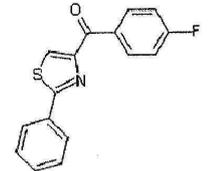
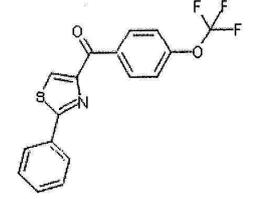
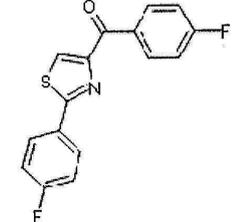


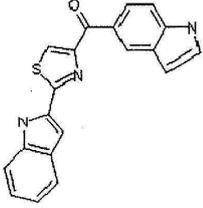
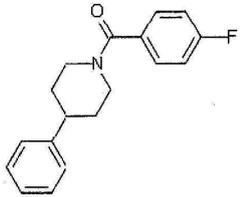
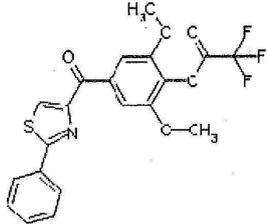
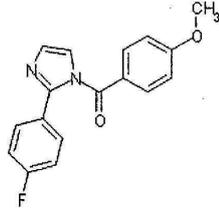
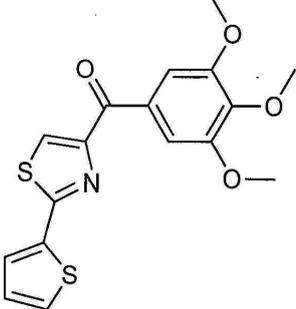
다른 실시예에서, 화학식 XI 의 화합물은 화합물 17ya 의 구조가 나타낸다:

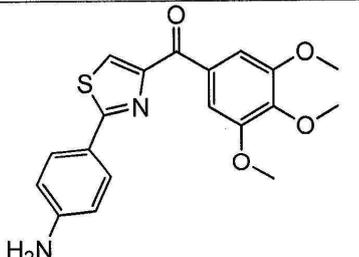
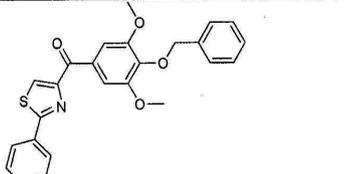
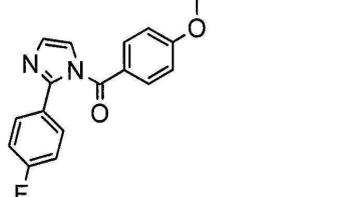
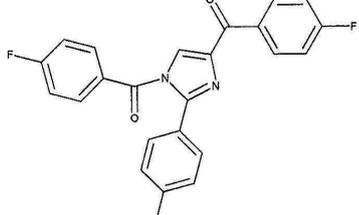
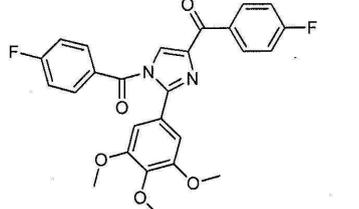


한 실시예에서, 본 발명은 다음 구조들이 나타내는 화합물을 제공한다:

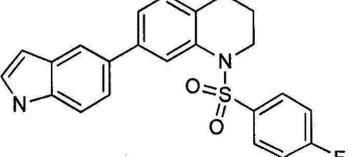
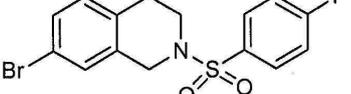
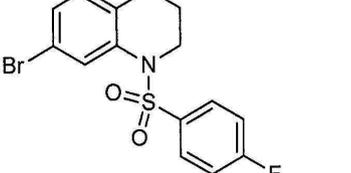
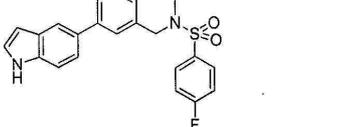
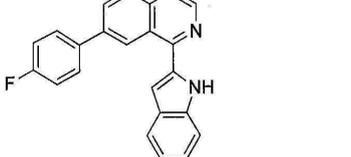
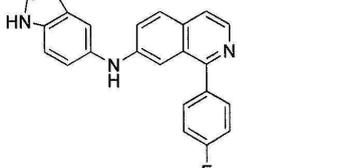
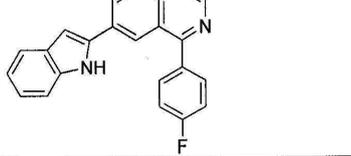
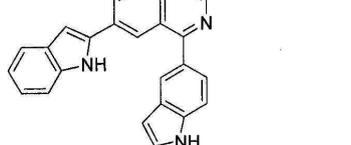
화합물	구조
8	

9	
10	
11	
12	
13	
14	

21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	

32	
33	
34	
35	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

49	
50	
51	
52	
53	
54	

본 발명에서 질소 원자가 3 개 미만의 결합을 가진 구조의 경우, 수소의 원자들은 그 질소의 원자를 완성하기 위해 존재하는 것을 잘 알 수 있다.

한 실시예에서, 화학식 I, I(a), IV, IX, IX(a) 및 XI 의 A, A' 및/또는 C 기는 독립적으로 치환되거나 비치환된 퓨라닐, 인돌일, 피리딘일, 페닐, 비페닐, 트리페닐, 디페닐메탄, 아다만탄-일, 플루오렌-일 및 위에서 지적한 것들과 같은 기타 이종원자 고리 유사체들이다(예: 피롤일, 피라졸일, 이미다졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 테트라진일, 피롤피진일, 인돌일, 이소퀴놀린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 벤지미다졸일, 인다졸일, 퀴놀리진일, 시놀린일, 퀴날롤린일, 포탈라진일, 나프티리딘일, 퀴녹살린일, 옥시란일, 옥세탄일, 테트라히드로퓨란일, 테트라히드로피란일, 디옥산일, 퓨란일, 피린리엄, 벤조퓨란일, 벤조디옥솔일, 티란일, 티에탄일, 테트라히드로티오펜-일, 티티올란일, 테트라히드로티오피란일, 티오펜-일, 티에민일, 티아나프텐일, 옥사티올란일, 모르폴린일, 티옥산일, 티아졸일, 이소티아졸일, 티아디아졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 옥사디아지올일).

한 실시예에서, 가장 바람직한 A, A' 및/또는 C 기는 치환되거나 비치환된 페닐이다. 한 실시예에서, 가장 바람직한 A, A' 및/또는 C 기는 치환되거나 비치환된 이소퀴놀린일이다. 한 실시예에서, 가장 바람직한 A, A' 및/또는 C 기는 치환되거나 비치환된 인돌일 기이다; 가장 바람직하게는 치환되거나 비치환된 3-인돌일 및 5-인돌일이다.

한 실시예에서, 화학식 I, I(a), IV, IX, IX(a) 및 XI 의 A, A' 및/또는 C 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 그러므로 전 문단에서 인용된 예시적인 기들이 비치환되더라도, 이 기들이 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상 그리고

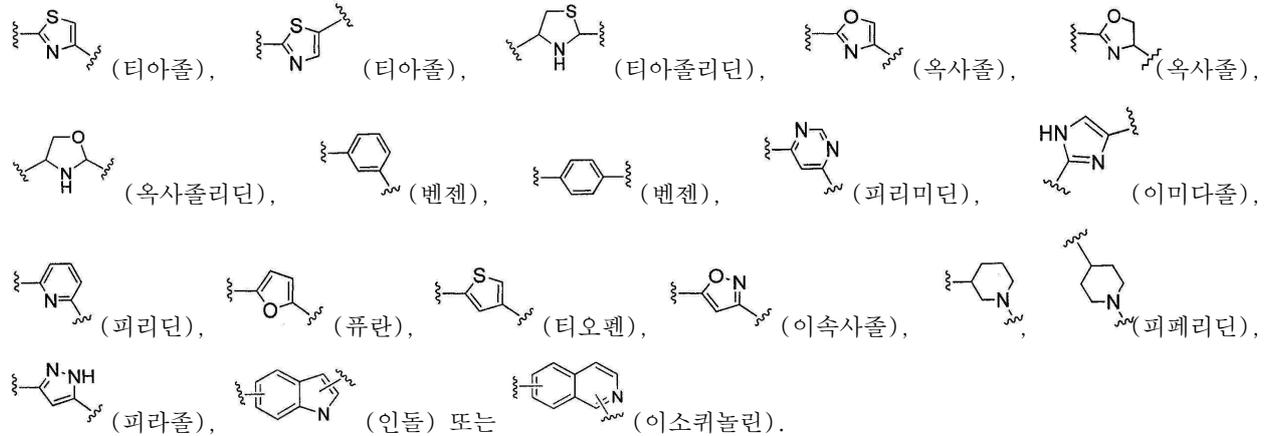
5 개까지의 치환기들(수소 이외의)로 치환될 수 있음은 당업자에게는 자명할 것이다.

한 실시예에서, 가장 바람직한 A, A' 및/또는 C 기는 3,4,5-트리메톡시페닐에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 알콕시에 의해 치환된다. 다른 실시예에서 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 메톡시에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 알킬에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 메틸에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 할로젠에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 F 에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 Cl 에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, A, A' 및/또는 C 기는 Br 에 의해 치환된다.

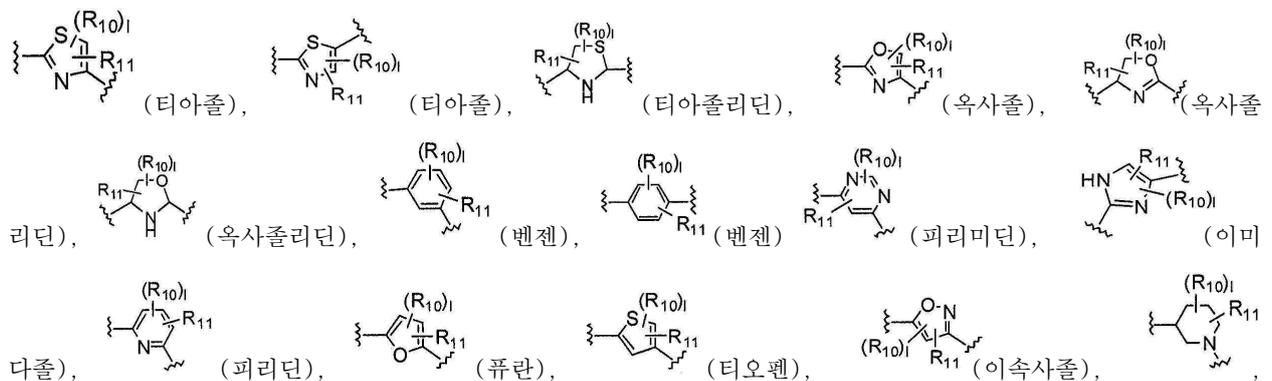
화학식 I, I(a), IV, IX, IX(a) 및 XI 의 이 A, A' 및/또는 C 기들의 치환기는, 수소(예: 특정위치에 치환 없음), 히드록실, 지방족 직선- 혹은 가지-사슬 C₁ 에서 C₁₀ 의 탄화수소, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 알킬-CN, 할로(예: F, Cl, Br, I), 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, COOH, C(O)Ph, C(O)- 알킬, C(O)O-알킬, C(O)H, C(O)NH₂, -OC(O)CF₃, OCH₂Ph, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 메실아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, NHC(O)-알킬, 요소, 알킬-요소, 알킬아미도(예: 아세트아미드), 할로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴, 그리고 C₅ 에서 C₇ 의 시클로알킬, 아릴알킬 및 이들의 조합들의 군에서 독립적으로 선택된다. 단일 치환기는 오소, 메타, 또는 파라 위치에 존재할 수 있다. 두 개 이상의 치환기가 존재하면, 그 가운데 하나는 반드시 그럴 필요는 없더라도 바람직하게 파라 위치에 있다.

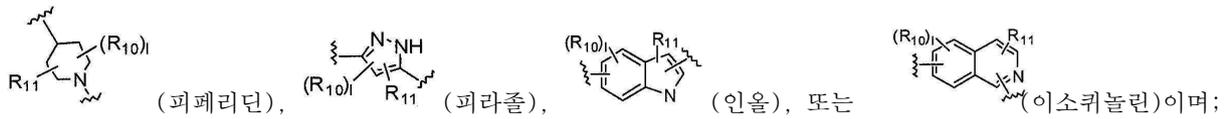
한 실시예에서, 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는, 치환되거나 비치환된 티아졸, 티아졸리딘, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 벤젠, 피리미딘, 이미다졸, 피리딘, 퓨란, 티오펜, 이속사졸, 피페리딘, 피라졸, 인돌 및 이소퀴놀린으로부터 선택되며, 상기 B 고리는 그 고리의 어느 두 위치를 통해 X 및 Y 에 연결되거나 혹은 페닐, 인돌일 A 및/또는 C 고리들에 직접 연결된다.

한 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 비치환된다. 다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 다음과 같다:

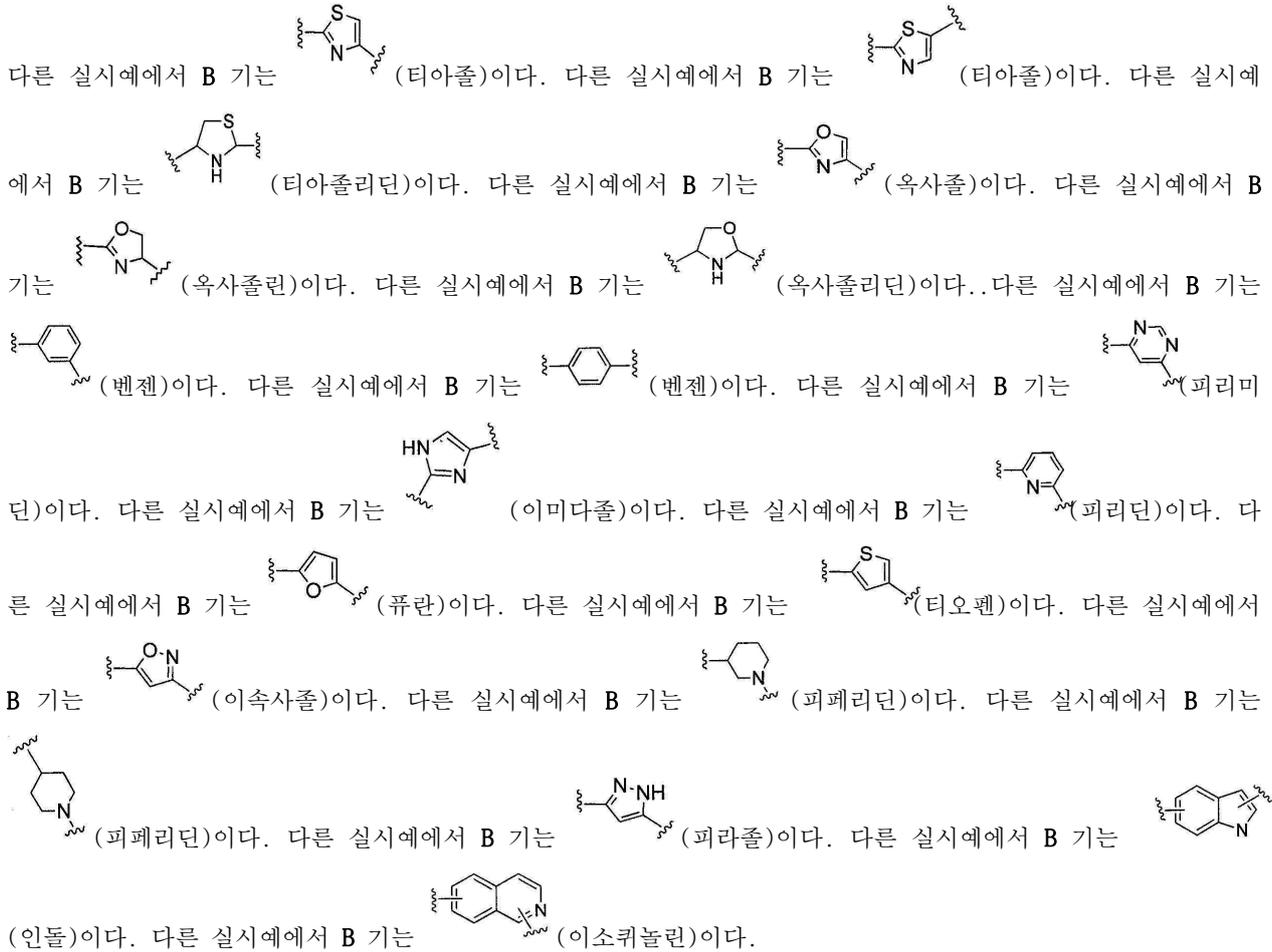


다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 치환된다. 다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 다음과 같다:



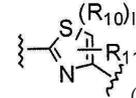


여기서 R₁₀ 및 R₁₁ 는 0-알킬, 0-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, -OCH₂Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂ 또는 NO₂ 이다.

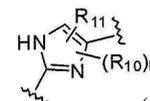


한 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 R₁₀ 및 R₁₁ 에 의해 치환된다. 다른 실시예에서, R₁₀ 및 R₁₁ 은 모두 수소이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 0-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 0-할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Br 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 I 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -CH₂CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 히드록실이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNHCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iN(CH₃)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OC(O)CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬 아미노이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 아미노알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립

적으로 -OCH₂Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -NHCO-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 COOH. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)H 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)NH₂ 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NO₂ 이다.

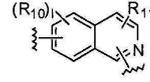


다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 (티아졸)이며, 여기서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 H 이며 l 는 1 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Br 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 I 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -CH₂CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 히드록실이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNHCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iN(CH₃)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OC(O)CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬 아미노이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 아미노알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OCH₂Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -NHCO-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 COOH. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)H 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)NH₂ 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NO₂ 이다.



다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 의 B 기는 (이미다졸)이며, 여기서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 H 이며 l 은 1 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Br 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 I 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -CH₂CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 히드록실이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNHCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iN(CH₃)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OC(O)CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬 아미노이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 아미노알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OCH₂Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -NHCO-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 COOH. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적

으로 C(O)H 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로-C(O)NH₂ 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NO₂ 이다.



다른 실시예에서 화학식 I, I(a), II, III, IV, IVa 및 V 기의 (이소퀴놀린)이며, 여기서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 H 이며 l 는 1 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 O-할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 Br 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 I 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -CH₂CN 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 히드록실이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNHCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iNH₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -(CH₂)_iN(CH₃)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OC(O)CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬 아미노이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 아미노알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -OCH₂Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -NHCO-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 COOH. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 -C(O)Ph 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 C(O)H 이다. 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로-C(O)NH₂ 다른 실시예에서 R₁₀ 및 R₁₁ 은 독립적으로 NO₂ 이다.

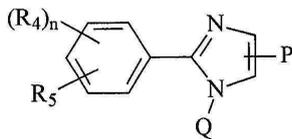
한 실시예에서, 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa 및 XI 의 X 다리는 결합이다. 다른 실시예에서, X 다리는 NH 이다. 다른 실시예에서, X 다리는 C₁ 에서 C₅ 의 탄화수소이다. 다른 실시예에서, X 다리는 CH₂ 이다. 다른 실시예에서, X 다리는 -CH₂-CH₂-이다. 다른 실시예에서, X 다리는 O 이다. 다른 실시예에서 X 다리는 S 이다.

한 실시예에서 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa, VI 및 VII 의 Y 다리는 C=O 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 C=S 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 C=N(NH₂)-이다. 다른 실시예에서 Y 다리는-C=NOH 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -CH-OH 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -C=CH-(CN)이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -C=N(CN)이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -C=CH(CH₃)₂ 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -C=N-OMe 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -(C=O)NH-이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -NH(C=O)-이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -(C=O)-O 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -O-(C=O)이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -(CH₂)₁₋₅-(C=O)이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -(C=O)-(CH₂)₁₋₅ 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 S 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 SO 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 SO₂ 이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -CH=CH-이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -(SO₂)-NH-이다. 다른 실시예에서 Y 다리는 -NH-(SO₂)-이다.

한 실시예에서 화학식 Ia, II, III, IV, IV(a), V, VI, VIII, IX, IX(a), XI(a), XI(b), XI(c), XI(d) 및 XI(e)의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 수소이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 O-할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 F 이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 Br 이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 I 이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 CF₃ 이다. 다른 실시예에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆ 은 독립적으로 CN

이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-CH_2CN$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 NH_2 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 히드록실이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-(CH_2)_iNHCH_3$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-(CH_2)_iNH_2$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-OC(O)CF_3$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 C_1-C_5 선형 또는 분기형 알킬이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 할로알킬이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 알킬아미노이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 아미노알킬이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-OCH_2Ph$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-NHCO$ -알킬이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $COOH$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-C(O)Ph$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $C(O)O$ -알킬이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $C(O)H$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다. 다른 실시예에서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 독립적으로 NO_2 이다.

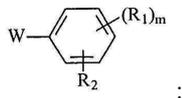
한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XII 의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XII)

여기서,

P 및 Q 는 독립적으로 H 이거나



W 는 $C=O, C=S, SO_2$ 또는 $S=O$ 이며;

여기서 Q 와 P 가운데 적어도 하나는 수소가 아니며;

R_1 및 R_4 는 독립적으로 H, O -알킬, $I, Br, Cl, F,$ 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, $OCH_2Ph, OH, CN, NO_2, -NHCO$ -알킬, $COOH, -(CH_2)_iNHCH_3, -(CH_2)_iNH_2, -(CH_2)_iN(CH_3)_2; C(O)O$ -알킬 또는 $C(O)H$ 이며; 여기서 R_1 및 R_4 가운데 적어도 하나는 수소가 아니며;

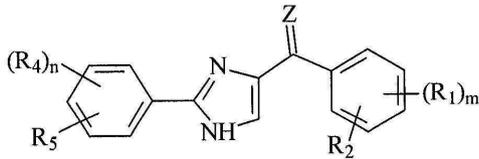
R_2 및 R_5 는 독립적으로 H, O -알킬, $I, Br, Cl, F,$ 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, $OCH_2Ph, OH, CN, NO_2, -NHCO$ -알킬, $COOH, C(O)O$ -알킬 또는 $C(O)H$ 이며;

m 은 1-4 사이의 정수이며;

i 은 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XIII 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XIII)

여기서

Z 는 O 또는 S 이며;

R₁ 및 R₄ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂; COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며; 여기서 R₁ 및 R₄ 는 수소가 아니며;

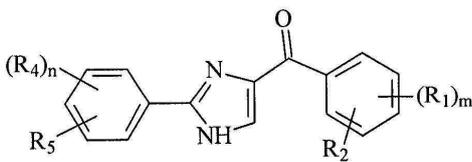
R₂ 및 R₅ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂; OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

m 은 1-3 사이의 정수이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XIV 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XIV)

여기서 R₁ 및 R₄ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며; 여기서 R₁ 및 R₄ 가운데 적어도 하나는 수소가 아니며;

R₂ 및 R₅ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

m 은 1-4 사이의 정수이며;

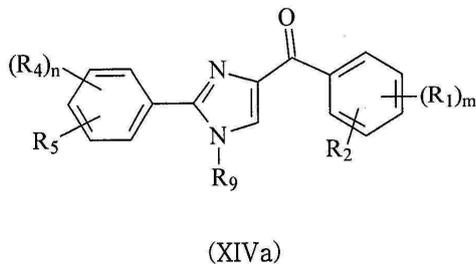
i 은 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₁ 은 OCH₃ 이다. 또는 실시예에서, 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₁ 은 4-F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₁ 은 OCH₃ 이며, m 은 3 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 은 4-F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 은 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서 화학식 XIV 의 화합물의 R₄ 는 CH₃ 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 는 4-Cl 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 는 4-N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 는 OBn 이다. 다른

실시예에서 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 는 4-Br 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XIII 및 XIV 의 화합물의 R₄ 는 4-CF₃ 이다. 화학적 XIV 의 화합물들의 비제한적인 실례는 다음에서 선택된다: (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aa), (4-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12af), (2-(4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ba), (2-(4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ca), (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12cb), (2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12da), (4-플루오로페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12db), (4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12dc), (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa), (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12fb), (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)메타논 (12fc), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ga); (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gb), (2-(3,4-디메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ha), (2-(4-(벤조시)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12jb), (2-(4-(브로모페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12la), (2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12pa).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XIVa 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서 R₁ 및 R₄ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며; 여기서 R₁ 및 R₄ 가운데 적어도 하나는 수소가 아니며;

R₂ 및 R₅ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

R₉ 는 수소, 선형 또는 분기형의 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, CH₂Ph, 치환된 벤진, 할로알킬, 아미노알킬, OCH₂Ph, 치환되거나 비치환된 SO₂-아릴, 치환되거나 비치환된-(C=O)-Aryl 또는 OH 이며;

여기서 치환은 수소(예: 특정 위치에 치환 없음), 히드록실, 지방족 선형- 또는 분기형-사슬의 C₁ 에서 C₁₀ 의 탄화수소, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 알킬-CN, 할로(예: F, Cl, Br, I), 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, COOH, C(O)Ph, C(O)-알킬, C(O)O-알킬, C(O)H, C(O)NH₂, -OC(O)CF₃, OCH₂Ph, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 메실아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, NHC(O)-알킬, 요소, 알킬-요소, 알킬아미도(예: 아세트아미드), 할로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴 및 C₅ 에서 C₇ 시클로알킬, 아릴알킬 및 그 조합들에서 독립적으로 선택되며;

m 은 1-4 사이의 정수이며;

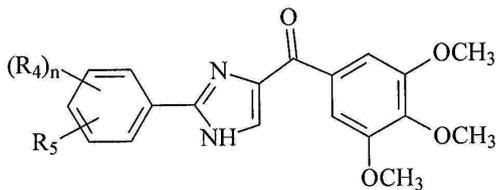
i 은 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XIVa 의 R₉ 는 CH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₉ 는 CH₂Ph 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₉ 는 (SO₂)Ph 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₉ 는 (SO₂)-Ph-OCH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₉ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식

XIVa 의 화합물의 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 CH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 OH 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 4-Cl 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 4-N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₄ 는 OBn 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₁ 는 OCH₃ 이며; m 은 3, R₂ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIVa 의 화합물의 R₁ 는 F 이며; m 은 1, R₂ 는 H 이다. 화학식 XIVa 의 화합물들의 비제한적인 실례는 다음에서 선택된다: (4-플루오로페닐)(2-페닐-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (11af), (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (11cb), (4-플루오로페닐)(1-(페닐술포닐)-2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (11db), (2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11fb), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ga), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11gb), (2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ha), (2-(4-(벤즈시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11jb), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(4-메톡시페닐)술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gba), (1-벤질-2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12daa); (1-메틸-2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12dab); (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12cba).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XV 의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XV)

여기서, R₄ 및 R₅ 는 독립적으로 H, 0-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

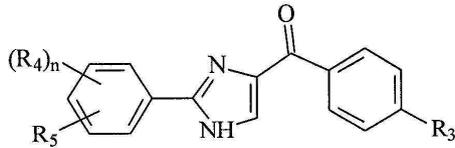
i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 Cl 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 Br 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 I 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 OBn 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 CH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XV 의 화합물의 R₄ 는 CF₃ 이다. 화학식 XV 의 화합물들의 비제한적 실례들은 다음에서 선택된다: (2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aa), (2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ba), (2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ca), (2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12da), (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12ea), (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ga), (2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ha), (2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ia), (2-(4-(벤즈시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ja), (2-(4-히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ka), (2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12la), (2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡

시페닐)메타논 (12pa).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XVI 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XVI)

여기서 R₄ 및 R₅ 는 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

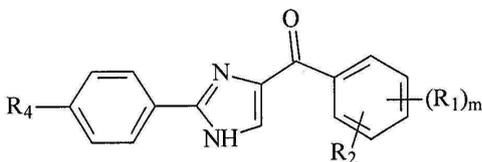
R₃ 은 I, Br, Cl, F 이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

n 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XVI 의 화합물의 R₃ 은 할로겐이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 F 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 Br 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 I 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 OCH₃ 이며; n 은 3 그리고 R₅ 는 H 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 CH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 F 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 Br 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 I 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 OBn 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 F 이며; R₅ 는 수소이며; n 은 1, R₄ 는 4-Cl 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 F 이며; R₅ 는 수소이며; n 은 1, R₄ 는 4-OCH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 F 이며; R₅ 는 수소이며; n 은 1, R₄ 는 4-CH₃ 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 F 이며; R₅ 는 수소이며; n 은 1, R₄ 는 4-N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서 R₃ 는 F 이며; R₅ 는 수소이며; n 은 1, R₄ 는 4-OBn 이다. 화학식 XVI 의 비제한적인 실례들은 다음에서 선택된다: (4-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12af), (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12cb), (4-플루오로페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12db), 4-플루오로페닐(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12eb), (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12fb), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gb), (2-(4-(벤즈시)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12jb).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XVII 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XVII)

여기서, R₄ 는 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

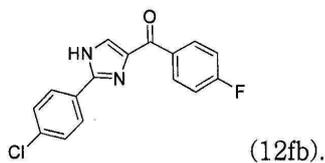
여기서, R₁ 및 R₂ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

그리고

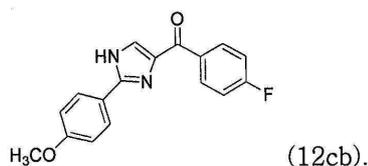
m 은 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_4 는 할로젠이다. 다른 실시예에서, R_4 는 F 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 Cl 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 Br 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 I 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 CH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 $N(Me)_2$ 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 CF_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 OH 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 OBn 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 할로젠이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 Cl 이다. I 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 Br 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 I 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 OCH_3 이며, m 은 3, R_2 은 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_1 은 F 이며, m 은 1, R_2 는 H 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 F 이며; R_2 는 수소이며; n 은 3, R_1 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 OCH_3 이며; R_2 는 수소이며; n 은 3, R_1 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 CH_3 이며; R_2 는 수소이며; n 은 3, R_1 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 Cl 이며; R_2 는 수소이며; n 은 3, R_1 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, R_4 는 $N(Me)_2$ 이며; R_2 수소이며; n 은 3, R_1 은 OCH_3 이다. 한 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_4 는 할로젠이며, R_1 은 H 이며 R_2 는 할로젠이다. 한 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_4 는 알콕시이며, R_1 은 할로젠이며, R_2 는 H 이다. 한 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_4 는 알콕시이며, R_1 은 할로젠이며, R_2 는 H 이다. 한 실시예에서, 화학식 XVII 의 화합물의 R_4 는 메톡시이며, R_1 은 할로젠이며, R_2 는 H 이다. 화학식 XVII 의 화합물들의 비제한적 실례는 다음에서 선택된다: (2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ba), (2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ca), (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12cb), (2-(*p*-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12da), (4-플루오로페닐)(2-(*p*-톨일)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12db), (4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-(*p*-톨일)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (12dc), (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa), (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12fb), (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리히드록시페닐)메타논 (13fa), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ga), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gb), (2-(4-(벤족시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12jb), (2-(4-히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ka), (2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12la), (2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12pa).

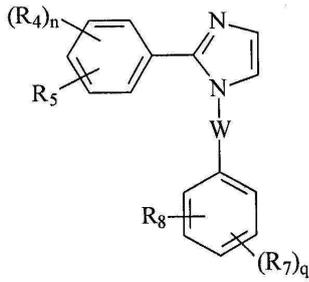
다른 실시예에서 화학식 XVII 의 화합물은 화학식 12fb 의 구조에 의해 나타낸다:



다른 실시예에서 화학식 XVII 의 화합물은 화학식 12cb 의 구조에 의해 나타낸다:



한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XVIII 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XVIII)

여기서,

W 는 C=O, C=S, SO₂ 또는 S=O 이며;

R₄ 및 R₇ 은 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

R₅ 및 R₈ 은 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

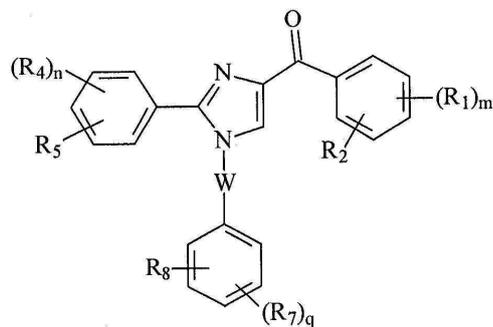
n 은 1-4 사이의 정수이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

q 는 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 W 는 C=O 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 W 는 SO₂ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₄ 는 NO₂ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₄ 는 OBn 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₇ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₇ 는 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 화합물의 R₇ 는 OCH₃ 이며 q 는 3 이다. 화학식 XVII 의 화합물들의 비제한적 실례는 다음에서 선택된다: (4-메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-1-)-메탄은 (12aba), (2-페닐-1H-이미다졸-1-)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12aaa), 2-페닐-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸 (10a), 2-(4-니트로페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸 (10x), 2-(4-(벤족시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸 (10j).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XIX 의 화합물이거나 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토토머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XIX)

여기서,

W 는 C=O, C=S, SO₂, S=O 이며;

R_1 , R_4 및 R_7 은 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, OCH_2Ph , OH, CN, NO_2 , -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, OCH_2Ph , OH, CN, NO_2 , -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

m 은 1-4 사이의 정수이며;

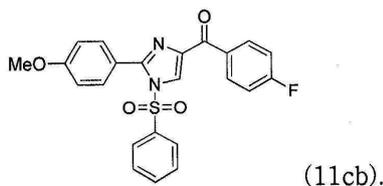
n 은 1-4 사이의 정수이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

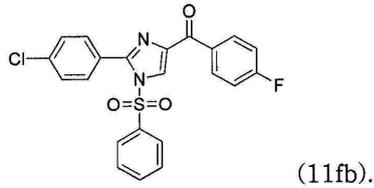
q 는 1-4 이다.

한 실시예에서 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 할로겐이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 OH 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_1 , R_4 및 R_7 은 독립적으로 OCH_2Ph 이다. 한 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 O-알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 할로겐이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 CN 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 OH 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_2 , R_5 및 R_8 은 독립적으로 OCH_2Ph 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_5 , R_2 및 R_8 은 H 이며, R_4 는 4-N(Me)₂ 이며, R_1 은 OCH_3 이며, m 은 3 이며, R_7 은 OCH_3 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIX 의 R_5 , R_2 및 R_8 은 H 이며, R_4 는 4-Br 이다. R_1 은 OCH_3 이며, m 은 3 이다. 다른 실시예에서, W 는 SO_2 이다. 다른 실시예에서 W 는 C=O 이다. 다른 실시예에서, W 는 C=S 이다. 다른 실시예에서, W 는 S=O 이다. 화학식 XIX 의 화합물들의 비제한적인 실례들은 다음에서 선택된다: (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-((4-메톡시페닐) 술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (11gaa); (2-(4-브로모페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (111a), (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (11cb), (2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (11fb), (4-플루오로페닐)(2-페닐-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (11af), (4-플루오로페닐)(1-(페닐술폰닐)-2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (11db), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (11ga), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (11gb), (2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (11ha), (2-(4-(벤조지)페닐)-1-(페닐술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (11jb), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-((4-메톡시페닐) 술폰닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (12gba).

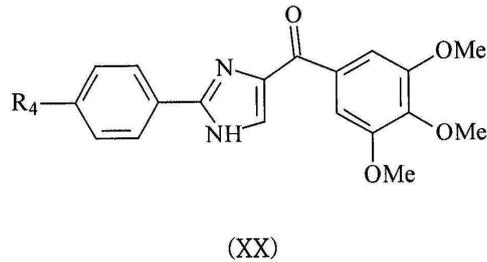
다른 실시예에서 화학식 XIX 의 화합물은 화학식 11cb 의 구조에 의해 나타낸다:



다른 실시예에서 화학식 XIX 의 화합물은 화학식 11fb 의 구조에 의해 나타낸다:



한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XX 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



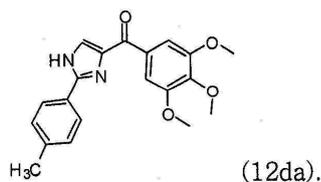
여기서

R₄ 는 H, 0-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬, 또는 C(O)H 이며;

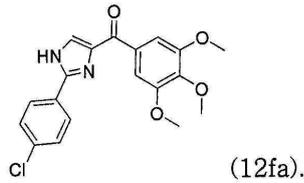
i 는 0-5 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 XX 의 화합물의 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XX 의 화합물의 R₄ 는 할로젠이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 F 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 Cl 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 Br 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 I 이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 알킬이다. 다른 실시예에서 R₄ 는 메틸이다. 화학식 XX 의 화합물들의 비제한적 실례들은 다음에서 선택된다: (2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12aa), (2-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ba), (2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ca), (2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12da), (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄 (12ea), (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12fa), (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ga), (2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ha), (2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ia), (2-(4-(벤족시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ja), (2-(4-히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ka), (2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12la), (2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12pa).

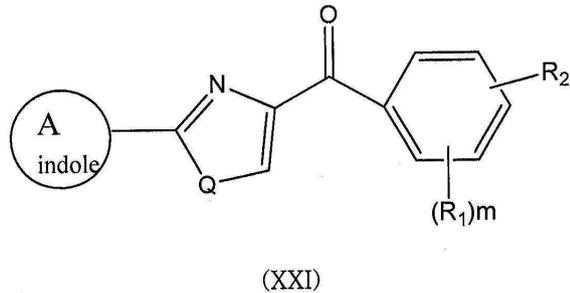
다른 실시예에서 화학식 XX 의 화합물은 화학식 12da 의 구조에 의해 나타낸다:



다른 실시예에서 화학식 XX 의 화합물은 화학식 12fa 의 구조에 의해 나타낸다:



한 실시예에서, 본 발명은 화학식 XXI 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



여기서

A 는 인돌일이며;

Q 는 NH, O 또는 S 이며;

R₁ 및 R₂ 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H; 그리고

i 는 0-5 사이의 정수이며;

여기서 상기 A 는 선택적으로 치환되거나 비치환된 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, 치환되거나 비치환된 -SO₂-아릴, 치환되거나 비치환된 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, -OCH₂Ph, 치환되거나 비치환된 -NHCO-알킬, COOH, 치환되거나 비치환된 -C(O)Ph, 치환되거나 비치환된 C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂, NO₂ 또는 그 조합이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며; 또한

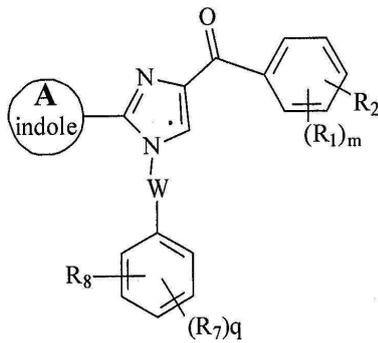
m 은 1-4 사이의 정수이다;

한 실시예에서, 화학식 XXI 의 R₁ 은 OCH₃ 이며; m 은 3 이며 R₂ 는 수소이다. 다른 실시예에서, R₁ 은 F 이며; m 은 1 이며 R₂ 는 수소이다. 한 실시예에서, 화학식 XXI 의 Q 은 O 이다. 다른 실시예에서 화학식 XXI 의 Q 는 NH 이다. 다른 실시예에서 화학식 XXI 의 Q 는 S 이다.

한 실시예에서, 화학식 XXI 의 화합물의 A 고리는 치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서 그 치환은 -(C=O)-아릴이다. 다른 실시예에서, 아릴은 3,4,5-(OCH₃)₃-Ph 이다.

한 실시예에서, 화학식 XXI 의 화합물의 A 고리는 3-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 XXI 의 화합물의 A 고리는 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 XXI 의 화합물의 A 고리는 2-인돌일이다. 화학식 XXI 의 화합물들의 비제한적 실례들은 다음에서 선택된다: (5-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌일-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (15xaa); (1-(페닐술폴닐)-2-(1-(페닐술폴닐)-2-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-인돌-5-일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (16xaa); 2-(1H-인돌-3-일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (17ya); 2-(1H-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (62a); 또한 2-(1H-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (66a).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 **XXIa** 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XXIa)

여기서,

W 는 C=O, C=S, SO₂, S=O 이며;

A 는 인돌일이며;

R₁ 및 **R₂** 는 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 or C(O)H;

R₇, 및 **R₈** 는 독립적으로 H, O-알킬, I, Br, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, OCH₂Ph, OH, CN, NO₂, -NHCO-알킬, COOH, C(O)O-알킬 또는 C(O)H 이며;

여기서 상기 **A** 는 선택적으로 치환되거나 비치환된 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, 치환되거나 비치환된 -SO₂-아릴, 치환되거나 비치환된 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, -OCH₂Ph, 치환되거나 비치환된 -NHCO-알킬, COOH, 치환되거나 비치환된 -C(O)Ph, 치환되거나 비치환된 C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂, NO₂ 또는 그 조합이며;

i 는 0-5 사이의 정수이며;

m 은 1-4 사이의 정수이며;

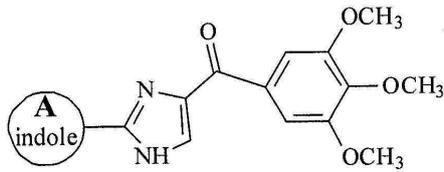
q 는 1-4 사이의 정수이다.

한 실시예에서, 화학식 **XXIa** 의 화합물의 **R₁** 은 OCH₃ 이며; **m** 은 3 이며 **R₂** 은 수소이다. 다른 실시예에서, **R₁** 은 F 이며; **m** 은 1 이며 **R₂** 은 수소이다. 다른 실시예에서, 화학식 **XXIa** 의 화합물의 **A** 고리는 치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 **XXIa** 의 화합물의 **A** 고리는 치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 화학식 **XXIa** 의 화합물의 **A** 고리는 3-인돌일이다. 화학식 **XXIa** 의 화합물의 비제한적인 실례는 다음에서 선택된다:

(1-(페닐술포닐)-2-(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1*H*-인돌-5-일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (16xaa);

(1-(페닐술포닐)-2-(1-(페닐술포닐)-1*H*-인돌-3-)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (17yaa).

한 실시예에서, 본 발명은 화학식 **XXII** 의 화합물이거나, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 다형체, 대사물, 토포머 또는 이성질체에 대한 것이다:



(XXII)

여기서

A 는 인돌일이며;

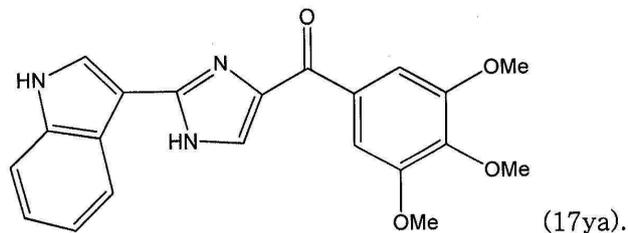
여기서 상기 A 는 선택적으로 치환되거나 비치환된 O-알킬, O-할로알킬, F, Cl, Br, I, 할로알킬, CF₃, CN, -CH₂CN, NH₂, 히드록실, -(CH₂)_iNHCH₃, -(CH₂)_iNH₂, -(CH₂)_iN(CH₃)₂, -OC(O)CF₃, 치환되거나 비치환된 -SO₂-아릴, 치환되거나 비치환된 C₁-C₅ 선형 또는 분기형 알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, -OCH₂Ph, 치환되거나 비치환된 -NHCO-알킬, COOH, 치환되거나 비치환된 -C(O)Ph, 치환되거나 비치환된 C(O)O-알킬, C(O)H, -C(O)NH₂, NO₂ 또는 그 조합이며;

i 는 0-5 사이의 정수이다.

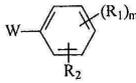
한 실시예에서, 화학식 XXII 의 화합물의 A 고리는 치환된 5-인돌일이다. 다른 실시예에서, 그 치환기는 -(C=O)-아릴이다. 다른 실시예에서, 그 아릴은 3,4,5-(OCH₃)₃-Ph 이다.

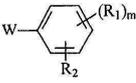
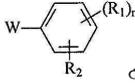
다른 실시예에서, 화학식 XXII 의 화합물의 A 고리는 3-인돌일이다. 화학식 XXII 의 화합물들의 비제한적인 사례들은 다음에서 선택된다: (5-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-이미다졸-2-)-1H-인돌-2-)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (15xaa); 2-(1H-인돌-3-)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (17ya).

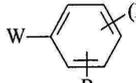
다른 실시예에서 화학식 XXI 또는 XXII 의 화합물은 화학식 17ya 의 구조에 의해 나타낸다:



(17ya).

한 실시예에서, 화학식 XII 의 화합물의 Q 는 H 이며 P 는  이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII 의

화합물의 P 는 H 는 Q 는  이다. 한 실시예에서 화학식 XII 의 P 는  이며 Q 는 SO₂-Ph

이다. 한 실시예에서 화학식 XII 의 화합물의 Q 는 H 이고 P 는  이며 여기서 W 는 C=O 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XVIII, XIX 또는 XXIa 의 화합물의 W 는 C=O 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XVIII, XIX 또는 XXIa 의 화합물의 W 는 SO₂ 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XVIII, XIX 또는 XXIa 의 화합물의 W 는 C=S 이다. 다른 실시예에서 화학식 XII, XVIII, XIX 또는 XXIa 의 화합물의 W 는 S=O 이다.

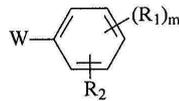
한 실시예에서, 화학식 XIII 의 화합물의 Z 는 산소이다. 다른 실시예에서, 화학식 XIII 의 화합물의 Z 는 황이다.

한 실시예에서, 화학식 XII-XVI, XVIII, 또는 XIX 의 화합물의 R₅ 는 수소이며, n 는 1 이며, R₁ 는 파라 위치이

다.

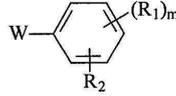
한 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 H 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 메틸(CH₃)이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 0-알킬이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XIX 의 화학물의 R₄ 는 OCH₃ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 I 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 Br 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 Cl 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 N(Me)₂ 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 OBn 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 OH 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII-XX 의 화학물의 R₄ 는 CF₃ 이다.

한 실시예에서 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며; R₁ 은 OCH₃, m 은 3 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며, m 은 1, R₁ 은 파라 위치이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며 m 은 1, R₁ 은 I 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며, m 은 1, R₁ 은 Br 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며, m 은 1, R₁ 은 F 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₂ 는 수소이며, m 은 1, R₁ 은 Cl 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₁ 은 수소이며, m 은 1, R₁ 은 I 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₁ 은 수소이며, m 은 1, R₁ 은 Br 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₁ 은 수소이며, m 은 1, R₁ 은 Cl 이다. 다른 실시예에서, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XVII, XIX, XXI 또는 XXIa 의 화학물의 R₁ 은 수소이며, m 은 1, R₁ 은 F 이다.



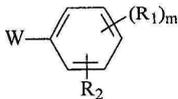
한 실시예에서, 화학식 XII 의 Q 는 H 이고 P 는 $\text{C}=\text{O}$ 이다. 화학식 XII-XXVII 그리고 XX-XXII 의 화학물들의 비제한적인 실례는 다음에서 선택된다: (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12aa); (4-메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ab); (3-메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ac); (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ad); (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ae); (4-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12af); (3-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ag); (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(*p*-톨일)메탄은 (12ah); (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(*m*-톨일)메탄은 (12ai); (2-(4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ba); (2-(4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ca); (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12cb); (2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12da); (4-플루오로페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12db); (4-플루오로페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 염산 (12db-HCl); (4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12dc); (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ea); (4-플루오로페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12eb); (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12fa); (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (12fb); (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)메탄은 (12fc); (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ga); (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (12gb); (2-(3,4-디메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ha); (2-(3,4-디메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄은 (12hb); (2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ia); (4-플루오로페닐)(2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메탄은 (12ib); (2-(4-(벤족시)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 (12ja); (2-(4-(벤족시)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메

타는 (12jb); (2-(4-히드록시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ka); (2-(4-(히드록시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12kb); (2-(4-브로모페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12la); (2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12pa); (3,4,5-트리히드록시페닐)(2-(3,4,5-트리히드록시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (13ea); (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리히드록시페닐)메타논 (13fa); 또한 2-(3,4-디히드록시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리히드록시페닐)메타논 (13ha).



한 실시예에서, 화학식 XII 의 화합물의 P 는

이며 Q 는 SO₂-Ph 이다. 화학식 XII 의 화합물의

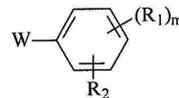


P 는

이며 Q 는 SO₂-Ph 이다. 화학식 XII 의 화합물의 P 가 SO₂-Ph 인 화학식 XII 의 화합물의

비제한적인 실례들은 다음에서 선택된다: (4-메톡시페닐)(2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11ab); (3-메톡시페닐)(2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11ac); (2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(*p*-톨일)메타논 (11ah); (4-플루오로페닐)(2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11af); (3-플루오로페닐)(2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11ag); (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11cb); (1-(페닐술포닐)-2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11da); (4-플루오로페닐)(1-(페닐술포닐)-2-(*p*-톨일)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11db); (1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ea); (4-플루오로페닐)(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (11eb); (2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11fb); (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ga); (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11gb); (2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ha); (2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11hb); (1-(페닐술포닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ia); (1-(페닐술포닐)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11ib); 또한 (2-(4-(벤족시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11jb); (2-(4-브로모페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11la); (1-(페닐술포닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11pa).

한 실시예에서, 화학식 XIII-XVI 의 화합물들의 R₄ 및 R₅ 는 수소이다. R₄ 및 R₅ 가 수소인 화학식 XIII-XVI 의 화합물들의 비제한적인 실례들은 다음에서 선택된다: (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aa); (4-메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12ab); (3-메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12ac); (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12ad); (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12ae); (4-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12af); (3-플루오로페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메타논 (12ag); (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(*p*-톨일)메타논 (12ah); 또한 (2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(*m*-톨일)메타논 (12ai).



한 실시예에서, 화학식 XII 의 화합물 P 는 H 이며 Q 는

이다. 다른 실시예에서 W 는 C=O 이다.

다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 W 는 C=O 이다. W 가 C=O 인 화학식 XVIII 의 화합물의 비제한적 실례는, (4-메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-1-일)메타논 (12aba) 및 (2-페닐-1*H*-이미다졸-1-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aaa)에서 선택된다.

다른 실시예에서, 화학식 XVIII 의 W 는 SO₂ 이다. W 가 SO₂ 인 화학식 XVIII 의 화합물의 비제한적인 실례는, 2-페닐-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸 (10a); 2-(4-니트로페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸(10x) 및 2-(4-(벤족시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1*H*-이미다졸 (10j)에서 선택된다.

여기서 사용된 "단일-, 접합- 또는 다중-고리, 아릴 또는 (헥세로)사이클 고리 시스템"은 그러한 모든 고리일 수 있으며, 페닐, 비페닐, 트리페닐, 나프틸, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로디에닐, 플루오렌, 아다만탄 등

을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

"포화 또는 불포화 N-헤테로사이클(이종원자 고리)"은 N 을 포함하는 그러한 모든 헤테로사이클일 수 있으며, 아지리딘, 아제티비딘, 디아자티닌, 피졸리딘, 피페리딘, 피페라진 및 아조카닐과 같은 아자- 및 디아자-시클로알킬들, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 트리아진, 테트라진, 피롤리진, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 인다졸, 퀴놀리진, 시놀린, 퀴놀올린, 포탈라진, 나트리리딘, 퀴녹살린 등을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

"포화 또는 불포화 O-헤테로사이클"은 O 를 포함하는 그러한 모든 헤테로사이클일 수 있으며, 옥시란, 옥세탄, 테트라히드로퓨란, 테트라히드로피란, 디옥산, 퓨란, 피릴리움, 벤조퓨란, 벤조디옥솔을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

"포화 또는 불포화 S-헤테로사이클"은 S 를 포함하는 그러한 모든 헤테로사이클일 수 있으며, 티란, 티에탄, 헥사하이드로티오펜-일, 디티올란, 헥사하이드로티오피란, 티오텐-일, 티에핀, 티아나프텐 등을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

"포화 또는 불포화 혼합 헤테로사이클"은 두 개 이상의 S-, N-, 또는 O-이종 원자를 포함하는 모든 헤테로사이클일 수 있으며, 옥사티올란, 모폴린, 티옥산, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디다졸 등을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

여기서 사용되는 "지방족 선형- 또는 분기형- 사슬 탄화수소"는 하나부터 정의된 상한까지의 탄소를 포함하는 알킬렌기는 물론 알케닐기들 그리고 둘부터 정의된 상한까지의 탄소를 포함하는 알킬닐기들을 말하며, 그 탄소들은 단일 사슬이나 분기된 사슬에 모두 존재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 탄화수소는 30 개의 탄소까지 또는 약 20 개의 탄화수소들 또는 약 10 개의 탄화수소들까지를 포함할 수 있다. 알케닐 및 알킬닐기는 단일-포화 또는 다중포화일 수 있다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₆ 탄소들을 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₈ 탄소들을 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 탄소들을 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₁₂ 탄소들이다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₅ 탄소들이다.

여기서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 약 30 개의 탄소까지를 포함하는 어떠한 선형- 또는 분기형-사슬 알킬기라도 가능하다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₆ 탄소를 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₈ 탄소를 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 탄소를 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₁₂ 탄소를 포함한다. 다른 실시예에서, 알킬은 C₁-C₂₀ 탄소를 포함한다. 다른 실시예에서, 고리형 알킬기는 3-8 개의 탄소를 갖는다. 다른 실시예에서, 분기형 알킬은 1 개에서 5 개의 탄소를 된 알킬 측면 사슬에 의해 치환된 알킬이다.

알킬기는 단일 치환기일 수 있으며, 또한 알콕시, 할로알킬, 아릴알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미노, 알킬우레아 등과 같은 더 큰 치환기의 성분일 수 있다. 바람직한 알킬기는, 메틸, 에틸 및 프로필이므로, 할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 할로에틸, 디할로에틸, 트리할로에틸, 할로프로필, 디할로프로필, 트리할로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아릴에틸, 아릴에틸, 아릴프로필, 에틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸아미노, 아세트아미노, 프로필아미노, 할로메틸아미노, 할로에틸아미노, 할로프로필아미노, 메틸-우레아, 에틸-우레아, 프로필-우레아 등이다.

여기서 사용되는 "아릴"이란 용어는 다른 기에 직접 결합된 모든 방향족 고리를 말한다. 이 아릴기는 단일 치환기일 수 있으며 혹은 아릴기는 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴아미노 등과 같은 더 큰 치환기의 성분일 수 있다. 대표적인 아릴기는 페닐, 톨일, 크실릴, 퓨란일, 나프틸, 피린딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일, 트라이진일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라졸일, 이미다졸일, 티오펜일, 피졸일, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐아미노, 페닐아미노 등을 제한 없이 포함한다.

여기서 사용되는 "아미노알킬"이란 용어는 위에서 정의된 바 있는 알킬기에 의해 치환된 아민기를 말한다. 아미노알킬은 모노알킬아민, 디알킬아민, 또는 트리알킬아민을 말한다. 아미노알킬기의 비제한적인 실례로는 -N(Me)₂, -NHMe, -NH₃ 가 있다.

다른 실시예에서, "할로알킬"기는, F, Cl, Br 또는 I 와 같은 하나 이상의 할로겐 원자들로 치환된 위에서 정의된 알킬기를 말한다. 할로알킬기의 비제한적인 실례들은 CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃ 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 한 화합물이거나 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토토머, 수화물, N-산화물, 다형체 또는 결정 또는 이들의 조합을 제공한다. 한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 이성질체를 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 대사물을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적 생성물을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 토토머를 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 N-산화물을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 다형체를 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 결정을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명은 여기에서 설명한 바와 같은 본 발명의 화합물로 구성된 성분을 제공하거나 다른 실시예에서 본 발명의 화합물의 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토토머, 수화물, N-산화물, 다형체 또는 결정을 제공한다.

한 실시예에서, "이성질체"란 용어는 광학 이성질체와 유사체들, 구조 이성질체와 유사체들, 형태 이성질체와 유사체들 등을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 순수한 (E)-이성질체이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 순수한 (Z)-이성질체이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 (E) 및 (Z) 이성질체들의 혼합물이다. 한 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 순수한 (R)-이성질체들이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 순수한 (S)-이성질체들이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 (R) 및 (S) 이성질체들의 혼합물이다.

본 발명의 화합물들은 실질적으로 동등한 양의 입체 이성질체들을 포함하는 라세미 혼합물의 형태로 존재할 수도 있다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 해당 이성질체가 실질적으로 없는 (즉, 실질적으로 순수한) 입체 이성질체를 얻기 위하여 알려진 절차를 사용함으로써 제조하거나 또는 달리 분리할 수 있다. 실질적으로 순수하다는 것은, 입체 이성질체가 적어도 95% 순수하며, 더욱 바람직하게 적어도 거의 98% 순수하며, 가장 바람직하게는 적어도 약 99% 이상 순수함을 의도한다.

본 발명의 화합물들은 수화물이 형태로 존재할 수도 있으며, 이는 그 화합물이 더욱이 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양적 또는 비화학양적 수량의 물을 포함한다.

본 발명의 화합물들은 하나 이상의 가능한 토토머의 형태로 존재할 수 있으며, 특정 조건에 따라 그 토토머들의 일부나 전부를 개별의 그리고 뚜렷한 객체로 분리할 수 있다. 모든 추가의 예들 및 케토 토토머들 및/또는 이성질체들을 포함하며 모든 가능한 토토머들은 이로써 다루어짐을 이해해야 할 것이다. 예를 들어, 이로써 제한되지는 않지만 다음 토토머들이 포함된다.

Tautomerization of the imidazole ring



이미다졸 고리의 토토머화

본 발명은 본 발명의 화합물들의 "약학적으로 허용가능한 염들"을 포함하며, 이는 본 발명의 화합물과 산이나 염기와의 반응에 의해 생성할 수 있다. 특정한 화합물들, 특히 산기나 염기를 갖는 것들은 염, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로도 존재할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 자유 염기나 자유산의 생물학적 효능과 성질을 보유하는 염들을 말하며, 이는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않다. 이 염들은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 그리고 초산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 같은 유기산을 이용하여 형성된다. 다른 염들도 당업자에게 알려져 있으며 본 발명에 의거하여 쉽게 사용하도록 만들 수 있다.

본 발명의 화합물들의 적절한 약학적으로 허용가능한 아민들은 무기산이나 유기산으로 제조할 수 있다. 한 실시예에서, 아민의 무기 염의 실례는 바이설레이트, 모레이트, 브로마이드; 클로라이드, 헤미설레이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로레이트, 2-히드록시에틸술포네이트(히드록시에탄술포네이트), 아오레이트, 아오다이드, 이소티오네이트, 나이트레이트, 퍼셀레이트, 포스페이트, 셀레이트, 설파메이트, 설파닐레이트, 술폰산(알킬술포네이트, 아릴술포네이트, 할로겐 치환된 알킬술포네이트, 할로겐 치환된 아릴술포네이트), 술포네이트 및 티이시아네이트이다.

한 실시예에서, 아민의 유기염의 실례는 유기산의 지방족, 고리지방족, 방향족, 방향지방족, 이중원자 고리, 카복실산 및 술폰산 등급의 유기산으로부터 선택할 수 있으며, 그 실례는 아세테이트, 아르기닌, 아스파테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 안트라닐레이트, 알지네이트, 알칸 카복실레이트, 치환된 알칸 카복실레이트, 알지네이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이셀레이트, 부티레이트, 마이카보네이트, 바이타르테이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로헥실술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 에테트산 칼슘, 캄실레이트, 카보네이트, 클라불라네이트, 시나메이트, 디카복실레이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 다이하드로클로라이드, 데카노네이트, 에난투에이트, 에탄술포네이트, 에테레이트, 에디실레이트, 에스틀레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 플로라이드, 갈락투로네이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글루코레이트, 글루코헵타노네이트, 글리세로포스페이트, 글루셉테이트, 글리콜릴아산일레이트, 글루파레이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하드록시말레이트, 히드록시카르복실산, 헥실레조르시네이트, 하이드록시벤조에이트, 하이드록시나프토에이트, 하이드로플루로에이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레이에이트, 메틸에네비스(에타-옥시나프토네이트), 말로네이트, 만델라에이트, 메실레이트, 메탄 술포네이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸술포네이트, 말레산 일칼륨, 뮤케이트, 모노카복실레이트, 나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 납실레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 과모에이트, 페닐아세테이트, 피크레이트, 벤조산 페닐, 비발레이트, 프로피오네이트, 포탈레이트, 아세트산 페닐, 펙티에이트, 프로피온산 페닐, 팔미레이트, 판토테네이트, 폴리갈락투레이트, 피무베이트, 키네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 스테아레이트, 술포닐레이트, 수바세테이트, 타르트레이트, 티오펜아세테이트, *p*-톨루엔술포네이트(토실레이트), 삼불화아세트산, 테레프탈레이트, 타네이트, 테클레이트, 트리할로아세테이트, 트리에티오다이드, 트리카복실레이트, 운데카노네이트, 및 발레레이트이다.

한 실시예에서, 카르복실산이나 히드록실의 무기 염에 대한 실례는 암모늄, 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘을 포함하는 알칼리 금속들; 칼슘, 마그네슘, 알루미늄을 포함하는 알칼리토금속들; 아연, 바륨, 콜린, 4 가 암모늄으로부터 선택할 수 있다.

다른 실시예에서, 카르복실산이나 히드록실의 유기 염에 대한 실례는 아르기닌, 지방족 유기 아민, 방향지방족 유기 아민, 방향족 유기 아민, 벤자틴, *t*-부틸아민, 벤에타민(*N*-벤질벤에틸아민), 디시클로헥실아민, 디메틸아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 히드라바민, 이미다졸, 리신, 메틸아민, 메글아민, *N*-메틸-*D*-글루카민, *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 니코틴아미드, 유기 아민, 오르니틴, 피리딘, 피콜리, 피페라진, 프로카인, 트리스(히드록시메틸) 메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트로메타민 및 요소를 포함하는 유기 아민들로부터 선택할 수 있다.

한 실시예에서, 상기 염들은 그 염이 불용성인 용매나 매체 또는 물과 같은 용매에서 자유 염기나 자유산 형태의 생성물을 1 당량 이상의 적절한 산이나 염기와 작용시키는 것과 같은 전통적인 수단으로 형성될 수 있으며, 이는 진공에서 또는 동결 건조 또는 기존 염의 이온을 다른 이온이나 적절한 이온 교환 수지와 교환함으로써 제거한다.

일부 실시예들에서, 본 발명은 본 발명의 화합물들의 제조를 위한 공정을 제공한다. 한 실시예에서, 적절히 치환된 벤즈알데히드를 에틸렌디아민과 반응시켜 이미다졸린 고리를 구축한 다음, 이미다졸린을 산화제를 이용하여 상응하는 이미다졸로 산화시킴으로써 아릴-이미다졸이 제공된다. 다른 실시예에서, 그 산화제는 디아세톡시니오도 벤젠, 브로모트리클로로메탄 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운택-7-엔 (DBU), 탄소- O_2 시스템 또는 팔라듐-탄소 시스템이다. 다른 실시예에서는, 이미다졸린 고리를 구축하기 위하여 요도와 탄산칼륨의 존재 하에 적절히 치환된 벤즈알데히드를 에틸렌디아민과 작용시킨 다음, 디아세톡시니오도 벤젠, 브로모트리클로로메탄 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운택-7-엔 (DBU), 탄소- O_2 시스템 또는 팔라듐-탄소 시스템의 촉매에 의하여 이미다졸린 고리를 상응하는 이미다졸로 산화시킴으로써 아릴-이미다졸이 제조된다. 다른 실시예에서는, 디아세톡시니오도 벤젠, 브로모트리클로로메탄 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운택-7-엔 (DBU), 탄소- O_2 시스템 또는 팔라듐-탄소 시스템, 디아세톡시니오도벤젠의 촉매에 의하여 이미다졸린 고리를 상응하는 이미다졸로 산화시킴으로써 아릴 이미다졸이 제조된다. 다른 실시예에서는, 디아세톡시니오도 벤젠, 브로모트리클로로메탄 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운택-7-엔 (DBU), 탄소- O_2 시스템 또는 팔라듐-탄소 시스템, 브로모트리클로로메탄 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운택-7-엔(DBU)의 촉매에 의하여 이미다졸린 고리를 상응하는 이미다졸로 산화시킴으로써 아릴-이미다졸이 제조된다. 한 실시예에서는, 에탄올에서 적절한 벤즈알데히드를 옥살알데히드 및 수산화암모늄과 반응시켜 이미다졸 고리 체계를 구축함으로써 아릴-이미다졸이 제조된다.

한 실시예에서는, 아릴-이미다졸을 보호시킨 다음 적절히 치환된 염화 벤조일로써 결합시킨 다음 그 보호기를 제거함으로써 본 발명의 아릴-벤조일-이미다졸 화합물이 제조된다. 다른 실시예에서는, 그 보호기가 술폰일기, 프탈이미드, 디-*tert*-부틸 디카보네이트(Boc), 플루오렌일메틸옥시카보닐(Fmoc), 벤질옥시카보닐(Cbz), 또는 모노메톡시트리틸(MMT)이다. 다른 실시예에서, 아릴-이미다졸은 페닐술폰닐로 보호시켜 *N*-술폰닐 보호된 아릴-이미다졸이 산출된다. 다른 실시예에서는, THF 에서 아릴-이미다졸과 염화 페닐술폰닐 및 수소화 나트륨과 작용시켜 보호된 아릴-이미다졸이 제조된다. 다른 실시예에서는, 제 7 도 및 제 8 도에 따라서 보호된 아릴-이미다졸이 제조된다.

한 실시예에서는, 보호된 아릴-이미다졸을 적절히 치환된 염화 벤조일과 결합시켜 보호된 아릴-벤조일 이미다졸을 얻는다. 다른 실시예에서는, 아릴-페닐술폰닐(2-아릴-1-(페닐술폰닐)-1*H*이미다졸-4-일)메타논을 얻기 위하여, 리튬 *tert*-부틸의 존재 하에 아릴-이미다졸을 적절히 치환된 염화 벤조일과 결합시킨다. 다른 실시예에서는 제 7 도 및 제 8 도의 e 및 c 단계 각각에 따라서 (2-아릴-1-(페닐술폰닐)-1*H*이미다졸-4-일)메타논이 제조된다.

한 실시예에서는, 아릴-벤조일-이미다졸의 보호기를 제거하여 아릴-벤조일-이미다졸이 제조된다. 다른 실시예에서는, 보호기의 제거가 사용된 보호기에 의존하며, 업계에서 알려진 조건에 의하여 제거할 수 있다. 다른 실시예에서는, 페닐술폰닐 보호기가 THF 에서 불화 테트라부틸 암모늄에 의해 제거된다. 다른 실시예에서는, 제 7 도 및 제 8 도에 따라서 페닐술폰닐이 제거된다.

한 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, V 및 XI 의 화합물들이 제 1 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, V, VI, VII 및 XI 의 화합물들이 제 2 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, V 및 VI 의 화합물들이 제 3 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, V 및 VI 의 화합물들이 제 4 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, IV, IVa, V, VI 및 XI 의 화합물들이 제 5 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, VIII 및 XI 의 화합물들이 제 6 도에 따라서 제조된다.

한 실시예에서는, 화학식 XII 및 XVIII 의 화합물들이 제 9 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 XII, XIII, XIV, XIVa, XV, XVI, XVII, XIX 및 XX 의 화합물들이 제 10 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 XIVa 및 XIX 의 화합물들이 제 11 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, IV, IVa, XI, XXI, XXIa 및 XXII 의 화합물들이 제 12 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, IV, IVa, XI, XIb, XXI, XXIa 및 XXII 의 화합물들이 제 13 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, III, V, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVII, XIX 및 XX 의 화합물들이 제 14 도에 따라서 제조된다. 다른 실시예에서는, 화학식 I, Ia, II, IV, IVa, XI 및 XIc 의 화합물들이 제 15 도에 따라서 제조된다.

한 실시예에서, 화학식 IX 및 IXa 의 화합물들이 제 16 도에 따라서 제조된다.

약학적 성분

본 발명의 다른 양상은 약학적으로 허용가능한 운반체와 본 발명의 양상들에 따른 화합물을 포함하는 약학적 성분에 대한 것이다. 이 약학적 성분은 본 발명의 하나 이상의 위에서 지적인 화합물들을 포함할 수 있다. 전형적으로 본 발명의 약학적 성분은 본 발명의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은 물론 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함할 것이다. "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 모든 적절한 아주반트, 운반체, 부형제, 또는 안정제를 말하며, 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 고체나 액체 상일 수 있다.

전형적으로, 이 성분은 약 0.01 부터 99 퍼센트까지, 바람직하게는 약 20 부터 75 퍼센트까지의 활성 화합물(들)을, 아주반트, 운반체 및/또는 부형제와 함께 포함할 것이다. 개별적인 필요는 다를 수 있으나, 각 성분의 유효 수량의 최적 범위에 대한 결정은 당업계에 존재한다. 전형적인 용량은 약 0.01 부터 100 mg/kg 체중까지를 포함한다. 바람직한 용량은 약 0.1 부터 약 100 mg/kg 체중까지를 포함한다. 가장 바람직한 용량은 약 1 부터 약 100 mg/kg body 체중까지를 포함한다. 본 발명의 화합물의 투여를 위한 요법은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수도 있다. 즉, 투여 주기와 용량의 크기는 바람직하게는 모든 부작용을 최소화하는 반면 일상적 최적화에 의해 확립할 수 있다.

고형의 단위 용량 형태들은 전통적인 유형일 수 있다. 고형의 형태는 예를 들어 운환제와 유당, 자당 또는 옥수수 녹말과 같은 비활성 충전제의 운반체와 본 발명의 화합물들을 포함하는 일반적인 젤라틴 유형과 같은 캡슐 등일 수 있다. 다른 실시예에서는, 아카시아, 옥수수 녹말 또는 젤라틴과 같은 결합체, 옥수수 녹말, 감자 녹말이나 알진산과 같은 소독제 그리고 스테아린산이나 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제와 함께 유당, 자당 또는

옥수수 녹말과 같은 전통적인 정제 기반을 사용하여 이러한 화합물들을 정제화시킨다.

정제, 캡슐 등도, 트래긴스고무, 아카시아, 옥수수 녹말 또는 젤라틴과 같은 결합제, 이칼슘 인산과 같은 부형제; 옥수수 녹말, 감자 녹말, 알긴산과 같은 소독제; 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제; 그리고 자당, 유당 또는 사카린과 같은 감미제 또한 포함할 수 있다. 용량 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 재질 외에도 지방산과 같은 액체 운반체를 포함할 수 있다.

코팅이나 용량 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 다양한 다른 물질들이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 설탕 등으로 코팅할 수 있다. 활성 성분 외에도 시럽은 자당을 감미제로서, 메틸 및 프로필파라벤을 보존제로서 그리고 향료를 체리나 오렌지향으로써 포함할 수 있다.

구강 치료 투여를 위하여, 이러한 활성 화합물을 부형제에 포함시켜서 또는 정제, 캡슐, 액체, 현탁액, 시럽 등의 형태로 사용할 수 있다. 이러한 성분 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 포함해야 한다. 이러한 성분에서 그 화합물의 백분율은 물론 변할 수 있으며, 단위 무게의 약 2%와 약 60% 사이에 편리하게 있을 수 있다. 이러한 요법적으로 유용한 성분에 있는 활성 화합물의 양은 적절한 용량이 얻어지게 되는 정도이다. 본 발명에 따른 바람직한 성분은 경우 용량 단위가 활성 화합물의 약 1 mg 과 800 mg 사이를 포함하도록 제조된다.

본 발명의 활성 화합물들은, 예를 들어, 비활성 희석제 또는 동화가능한 섭취용 운반체로써 구강 투여할 수 있으며 또는 단단하거나 부드러운 쉘 캡슐에 포함시킬 수 있으며, 또는 정제로 압착시킬 수 있으며 또는 음식에 직접 포함시킬 수 있다.

주입용으로 적합한 약학적 형태들에는 멸균 수용액이나 분산액 그리고 멸균 주입 용액이나 분산액의 당장의 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 그 형태는 멸균이어야 하며 주사기 사용이 원활할 정도로 액체 상태이어야 한다. 제조 및 보관의 조건 하에서 안정해야 하며, 세균이나 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보전해야 한다. 운반체는 용매나 분산 매질일 수 있으며, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적절한 혼합물들 그리고 식물성 기름을 포함한다.

본 발명의 화합물이나 약학적 성분은 약학적 아췌반트, 운반체 또는 부형제를 포함하는 생리적으로 허용가능한 희석제를 통하여 이러한 물질들의 용액이나, 현탁액으로서 주입가능한 용량으로 투여할 수도 있다. 이러한 아췌반트, 운반체 및/또는 부형제는 계면활성제 및 기타 약학적으로 그리고 생리적으로 허용가능한 성분들을 추가하거나 추가하지 않은 물과 오일 같은 멸균 액체를 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. 오일의 예는 석유, 동물성, 식물성, 또는 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 광유 등 합성 근원의 것들이다. 일반적으로, 물, 소금물, 수용성 텍스트로스 및 관련된 설탕 용액 그리고 프로필렌 글리콜이나 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 바람직한 액체 운반체이며 특히 주입용 용액에 그러하다.

활성 화합물들의 용액이나 현탁액은 히드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조할 수 있다. 분산제 또한 글리콜, 액상폴리에틸렌 글리콜 및 오일 내의 이들의 혼합물로서 제조할 수도 있다. 오일의 예는 석유, 동물성, 식물성, 또는 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 광유 등 합성 근원의 것들이다. 일반적으로, 물, 소금물, 수용성 텍스트로스 및 관련된 설탕 용액 그리고 프로필렌 글리콜이나 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 바람직한 액체 운반체이며 특히 주입용 용액에 그러하다. 보관 및 사용의 일반적인 조건 하에서, 이러한 제제들은 미생물의 성장 방지를 위하여 보존제를 포함한다.

에어로솔로서의 사용을 위하여, 용액이나 현탁액 형태의 본 발명의 화합물은, 예를 들어 기존의 아췌반트를 포함하는 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 추진제와 같은 적합한 추진제와 함께 에어로솔 용기에 압축하여 포장할 수 있다. 본 발명의 물질들은 또한 분무기와 같은 비압축 형태로서 투여할 수도 있다.

한 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 항암제와 병용하여 투여한다. 한 실시예에서, 그 항암제는 단클론성 항체이다. 일부 실시예에서, 이 단클론 항체들은 암의 진단, 추적 또는 치료에 사용한다. 한 실시예에서, 단클론 항체들은 암 세포 상에서 특정 항원에 대해 작용한다. 한 실시예에서, 단클론 항체는 암세포 수용체 작용체로서 활동한다. 한 실시예에서, 단클론 항체는 환자의 면역 반응을 강화시킨다. 한 실시예에서, 단클론 항체는 세포 성장 요인에 대항하여 활동함으로써 암세포 성장을 차단한다. 한 실시예에서, 암세포의 단클론 항체는 항암 약물 방사능 동위원소, 기타 생물학적 반응 개질제, 기타 독소 또는 이들의 조합에 접합하거나 연계된다. 한 실시예에서, 항암 단클론 항체들은 위에 설명한 바와 같은 본 발명의 화합물에 접합하거나 연계된다.

본 발명의 또 다른 양상은 암의 치료가 필요한 피험자의 선택 그리고 본 발명의 첫째 양상에 따른 화합물 및 암 치료에 효과적인 조건 하에서 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약학적 성분을 그 피험자에게 투여하는

것을 포함하는 암 치료의 방법에 대한 것이다.

본 발명의 화합물들을 투여할 때, 이들은 전신적으로 투여하거나 혹은 암세포나 전암 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여할 수 있다. 그리하여 그 화합물이나 약학적 성분을 암 세포나 전암 세포에 효과적으로 전달하는 모든 방식으로써 투여를 성취할 수 있다. 투여의 대표적 방식은 화합물이나 성분을 경구로, 국소적으로, 경피적으로, 비경구적으로, 피하적으로, 정맥 내로, 근육 내로, 복막 내로, 코안 점적에 의하여, 강내 또는 방광내 점적에 의하여, 안구 내로, 동맥 내로, 병변 내로 또는 코, 목구멍 및 기관지 튜브 내로, 코, 목구멍 및 기관지의 점막에 대한 도포를 제한 없이 포함한다.

생물적 활성도

한 실시예에서, 본 발명은 여기서 설명한 모든 실시예들을 포함하여 본 발명의 모든 방법에서의 사용을 위해 화합물들과 성분들을 제공한다. 한 실시예에서, 본 발명의 화합물이나 이를 포함하는 성분의 사용은 시험자에게서 원하는 반응을 억제, 억압, 강화 또는 촉진하는 유용함이 있을 것이며 이는 당업자가 이해할 것이다. 다른 실시예에서, 그 성분들은 추가의 활성 성분들을 더욱 포함할 수 있으며, 그 활성도는 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 용도에 유용하다.

한 실시예에서, 본 발명은 암 치료에 효과적인 조건 하에서 암으로 고생하는 시험자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료, 억압, 중증도의 감소, 진행의 위험 감소 또는 억제의 방법에 대한 것이다.

약물 내성은 암 화학요법 실패의 주요 원인이다. 다약제 내성의 한 가지 주요 기여 요인은 P-당단백질(P-gp)의 과잉 발현이다. 이 단백질은 세포막 수용체의 ATP-결합 카세트 족에 속하는 임상적으로 중요한 수송체 단백질이다. 이는 ATP-의존 기전을 통한 종양 세포로부터의 항암 약물을 포함하는 기질을 펌프할 수 있다.

한 실시예에서, 본 발명은 다음을 위한 방법을 제공한다: a) 약물 내성 종양의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; b) 전이암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; c) 약물 내성 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; d) 그 암이 흑색종인 경우 약물 내성 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; e) 그 암이 전립선 암인 경우 약물 내성 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제; f) 전이 흑색종의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제 방법; g) 전립선 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제 방법; h) 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이상질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토토머, 수화물, N-산화물, 다형체 또는 결정 또는 이들의 모든 조합들을 시험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 화학요법, 방사선요법, 또는 생물학적 요법으로써 그 시험자를 과거에 치료한 적이 있는 경우 그 시험자에 대한 암의 치료, 억압, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제.

본 발명의 화합물들은 암, 전이 암, 약물 내성 종양, 약물 내성 암 및 다양한 형태의 암에 대한 치료, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제에 유용하다. 바람직한 실시예에 있어서, 그 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암(예: 흑색종), 폐암, 결장암, 백혈병, 림프종, 머리와 목, 췌장, 식도, 신장 암 또는 CNS 암(예: 신경아교종, 아교모 세포종)이다. 이러한 각종 암들의 치료는 여기에 나와 있는 실례들에 의해 뒷받침된다. 또한 튜블린 억제제로서 사료되는 작용 방식에 근거하면, 본 발명의 화합물이나 성분을 환자에 투여함으로써 다른 형태의 암에 대한 치료나 예방이 가능할 것으로 사료된다. 본 발명의 바람직한 화합물들은 바람직하게는 정상 세포가 아니라 암 세포를 선택적으로 파괴함으로써 암 세포의 절제를 유발한다. 중요한 것은 정상 세포에 대한 피해가 최소화되며, 이는 본 발명의 화합물들의 훨씬 낮은 농도에서 암 세포가 파괴의 영향을 쉽게 받게 때문이다.

일부 실시예들에서, 본 발명은 시험자의 암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소 또는 억제를 위한 여기서 설명한 화합물이나 그 이상질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물 토토머, 다형체, 결정, N-산화물, 수화물 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 암은 부신피질 암종, 항문암, 방광암, 뇌 종양, 뇌간, 유방암, 신경아교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 뇌실막세포종, 속질모 세포종, 천상막부 원시성 신경외배엽, 송과체 종양, 시상하부성 신경교종, 유방암, 유암종, 암종, 경부암, 결장암, 중추신경계(CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간문부 담도암, 유잉육종(Pnet), 두개의 종자세포 종양, 안암, 안구내 흑색종, 담낭암, 위암, 종자세포 종양, 생식샘의 임신성 용모성 종양, 머리 및 목 암, 하인두암, 소세포암종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 림프종, 에이즈 관련 림프종, 중추신경계(교차) 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨씨 병, 비호지킨씨 병, 악성 중피종, 흑색종, 메르켈 세포암종, 전이성 편평 암종, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 균생 식육종, 골수이형성 증후군,

골수증식성 장애, 비인두암, 신경 아세포종, 구인두암, 골육종, 난소암, 상피성 난소암, 난소 종자세포 종양, 경계영역성 난소 종양, 췌장암, 외분비 췌장암, 도세포 암종, 비강 및 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화 세포종양, 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 피부 T 세포 림프종, 피부암, 카포시 육종, 피부암, 흑색종, 소장암, 연부 조직 육종, 연부 조직 육종, 고환암, 가슴샘종, 악성 갑상선암, 요도암, 자궁암, 육종, 특이한 소아암, 질암, 외음부암, 율름 종양 또는 이들의 모든 조합이다. 다른 실시예에서, 피험자는 화합요법, 방사선요법 또는 생물학적 요법으로 이전에 치료를 받은 적이 있다.

일부 실시예들에서, 본 발명은 피험자의 전이 암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소 또는 억제를 위한 여기서 설명한 화합물이나 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물 토포머, 다형체, 결정, N-산화물, 수화물 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 암은 부신피질 암종, 항문암, 방광암, 뇌 종양, 뇌간, 유방암, 신경아교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 천상막부 원시성 신경외배엽, 송과체 종양, 시상하부성 신경교종, 유방암, 유암종, 암종, 경부암, 결장암, 중추신경계(CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간문부 담도암, 유잉육종(Pnet), 두개의 종자세포 종양, 안암, 안구내 흑색종, 담낭암, 위암, 종자세포 종양, 생식샘외 임신성 융모성 종양, 머리 및 목 암, 하인두암, 소세포 암종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 림프종, 에이즈 관련 림프종, 중추신경계(교차) 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨씨 병, 비호지킨씨 병, 악성 중피종, 흑색종, 메르켈 세포암종, 전이성 편평 암종, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 균생 식육종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비인두암, 신경 아세포종, 구인두암, 골육종, 난소암, 상피성 난소암, 난소 종자세포 종양, 경계영역성 난소 종양, 췌장암, 외분비 췌장암, 도세포 암종, 비강 및 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화 세포종양, 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 피부 T 세포 림프종, 피부암, 카포시 육종, 피부암, 흑색종, 소장암, 연부 조직 육종, 연부 조직 육종, 고환암, 가슴샘종, 악성 갑상선암, 요도암, 자궁암, 육종, 특이한 소아암, 질암, 외음부암, 율름 종양 또는 이들의 모든 조합이다.

일부 실시예들에서, 본 발명은 피험자의 약물-내성 암 또는 내성 암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소 또는 억제를 위한 여기서 설명한 화합물이나 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물 토포머, 다형체, 결정, N-산화물, 수화물 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 암은 부신피질 암종, 항문암, 방광암, 뇌 종양, 뇌간, 유방암, 신경아교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 천상막부 원시성 신경외배엽, 송과체 종양, 시상하부성 신경교종, 유방암, 유암종, 암종, 경부암, 결장암, 중추신경계(CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간문부 담도암, 유잉육종(Pnet), 두개의 종자세포 종양, 안암, 안구내 흑색종, 담낭암, 위암, 종자세포 종양, 생식샘외 임신성 융모성 종양, 머리 및 목 암, 하인두암, 소세포 암종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 림프종, 에이즈 관련 림프종, 중추신경계(교차) 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨씨 병, 비호지킨씨 병, 악성 중피종, 흑색종, 메르켈 세포암종, 전이성 편평 암종, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 균생 식육종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비인두암, 신경 아세포종, 구인두암, 골육종, 난소암, 상피성 난소암, 난소 종자세포 종양, 경계영역성 난소 종양, 췌장암, 외분비 췌장암, 도세포 암종, 비강 및 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화 세포종양, 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 피부 T 세포 림프종, 피부암, 카포시 육종, 피부암, 흑색종, 소장암, 연부 조직 육종, 연부 조직 육종, 고환암, 가슴샘종, 악성 갑상선암, 요도암, 자궁암, 육종, 특이한 소아암, 질암, 외음부암, 율름 종양 또는 이들의 모든 조합이다.

한 실시예에서 "전이 암"은 원래 부위로부터 신체의 다른 부분으로 퍼지는(전이되는) 암을 말한다. 실제로 모든 암들은 퍼질 가능성이 있다. 전이의 발생 여부는 다수의 종양 세포 요인들의 복잡한 상호 작용에 의존하며, 암의 유형, 종양 세포의 성숙(분화) 정도, 그 암이 존재하는 위치와 기간 그리고 기타 완전히 이해하지 못하는 요소들이 포함된다. 전이는 세 가지 방식으로 퍼지며, 종양으로부터 주위의 조직들까지의 국소적 확장, 혈류를 통하여 먼 부위까지 그리고 림프계를 통하여 주위나 멀리 떨어진 림프절까지의 확장이다. 암의 유형마다 전형적인 퍼짐 경로가 있을 수 있다. 종양은 일차 부위에 의해 불러진다(예: 뇌로 퍼진 유방암은 뇌의 전이 유방암으로 부른다).

한 실시예에서 "약물 내성 암"은 화학요법에 대한 내성을 취득하는 암 세포를 말한다. 암 세포는 광범위한 기전들에 의하여 화학요법에 대한 내성을 취득할 수 있으며, 약물 타겟의 변이나 과잉 발현, 약물의 비활성화, 또는 세포로부터 약물의 제거가 포함된다. 화학요법에 대한 초기 반응 이후 재발하는 종양은 다수의 약물에 대해 내

성을 보일 수 있다(다약제 내성). 약물 내성에 대한 전통적인 관점에서는, 종양 인구에서 하나 또는 몇 개의 세포들이 약물 내성을 부여하는 유전적 변형을 취득한다. 따라서 약물 내성의 이유는 특히 다음과 같다: a) 화학요법 변화(변경)에 의해 죽지 않는 세포들의 일부는 약물에 내성이 된다. 이들이 증식하면, 화학요법에 민감한 세포들보다 더욱 내성인 세포가 될 수 있다; b) 유전자 증폭. 하나의 암 세포는 특정 유전자의 사본을 수백 개 만들어낼 수 있다. 이 유전자가 항암 약물을 비효과적으로 만드는 단백질의 과잉생산을 유발한다; c) 암 세포는 p-당단백질이라 부르는 분자를 사용하여 약물이 들어간 만큼 세포 밖으로 펌프해낼 수 있다; d) 약물을 세포벽을 건너 운반하는 단백질의 작동이 중단되기 때문에 암 세포가 약물의 포획을 중단할 수 있다; e) 암 세포는 일부 항암 약물들에 의해 초래된 DNA 파손을 수리하는 방법을 배울 수 있다; f) 암 세포는 약물을 비활성화시키는 기전을 발전시킬 수 있다. 다약제 내성의 주요 기여자들 가운데 하나는 P-당단백질(P-gp)의 과잉발현이다. 이 단백질은 세포막 수송체의 ATP-결합 카세트 족에 속하는 임상적으로 주요한 수송체 단백질이다. 이는 항암 약물을 포함하는 기질을 ATP-의존 기전을 통해 종양 세포 밖으로 펌프할 수 있다. 그리하여 화학요법에 사용되는 항암제에 대한 내성은 악성 질병에서 치료 실패의 주요 원인이며, 종양의 내성을 유발한다. 약물 내성은 암 화학요법 실패의 주요 원인이다.

한 실시예에서 "내성 암"은 위에서 설명한 바와 같이 약물내성 암을 말한다. 다른 실시예에서 "내성 암"은 화학요법, 방사선요법 또는 생물학적 요법과 같은 일체의 치료에 대한 내성을 취득하는 암 세포를 말한다.

한 실시예에서, 본 발명은 피험자가 과거에 화학요법, 방사선요법 또는 생물학적 요법으로 치료받은 적이 있는 경우, 그 피험자의 암의 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 또는 억제에 대한 것이다.

한 실시예에서, "화학요법"은 암 세포를 직접 죽이는 약물과 같은 암의 화학적 치료를 말한다. 이러한 약물은 "항암" 약물 또는 "항종양제"로 불린다. 오늘날의 요법은 100 여 가지의 약물을 사용하여 암을 치료한다. 특정 암의 치료 방법. 화학요법은 치료가 가능하지 않는 경우 종양 성장의 통제를 위해 사용된다; 수술이나 방사선요법 이전에 종양의 축소; 증상의 완화(고통 등); 알려진 종양이 수술에 의해 제거된 다음 남아 있을 수 있는 미세한 암 세포의 파괴(아주반트 요법으로 불림). 아주반트 요법은 가능한 암 재발의 예방을 위해 사용된다.

한 실시예에서, "방사선요법"은 질병 치료를 위한 고에너지 엑스레이와 유사한 광선(전자 등)을 말한다. 많은 암 환자들은 치료의 일부로서 방사선요법을 사용할 것이다. 이 요법은 엑스레이를 사용하여 신체 외부로부터의 외부 방사선요법으로 또는 신체 내부로부터의 내부 방사선요법으로 제공할 수 있다. 방사선요법은 치료한 영역의 암 세포를 파괴함으로써 작용한다. 정상 세포들도 방사선요법에 의해 손상될 수 있지만, 대개 스스로 수리할 수 있다. 방사선요법 치료는 일부 암들을 치유할 수 있으며, 수술 이후 암의 재발 가능성을 감소시킬 수도 있다. 또한 암 증상의 감소에도 사용될 수 있다.

한 실시예에서, "생물학적 요법"은 암 세포의 파괴를 위해 체내에서 자연적으로 발생하는 물질을 말한다. 이 물질에는 다음과 같은 몇 가지 유형이 있다: 단클론성 항체, 암 성장 억제제, 백신 및 유전자 요법, 생물학적 요법은 면역요법으로도 알려져 있다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합 또는 이상을 포함하는 성분을 피험자의 전립선암 치료에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암, 전이 전립선암, 내성 전립선암 또는 약물 내성 전립선암으로 고생하는 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **55** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합 또는 이상을 포함하는 성분의 피험자에 대한 투여 단계를 포함하는 피험자의 전립선암, 전이 전립선암, 내성 전립선암, 또는 약물 내성 전립선암에 대한 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 연기 또는 억제를 위한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합 또는 이상을 포함하는 성분의 피험자에 대한 투여 단계를 포함하는 투여의 단계를 포함하는, 유방암, 전이 유방암, 내성 유방암 또는 약물내성 유방암으로 고생하는 피험자의 치료 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 피험자는 남성 또는 여성이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합 또는 이상을 포함하는 성분의 피험자에 대한 투여 단계를 포함하는 피험자의 유방암, 전이 유방암, 내성 유방암, 또는 약물 내성 유방암에 대한 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 연기 또는 억제에 대한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 피험자는 남성 또는 여성이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **55** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 피험자의 난소암, 전이 난소암, 내성 난소암, 또는 약물내성 난소암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 지연, 또는 억제를 위하여, 여기에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 피험자에 대한 투여를 포함하는, 피험자의 흑색종, 전이 흑색종, 내성 흑색종 또는 약물 내성 흑색종에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소 또는 억제를 위한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **55** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 피험자의 폐암, 전이 폐암, 내성 폐암, 또는 약물내성 폐암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 지연, 또는 억제를 위하여, 여기에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 피험자의 비소세포 폐암, 전이 비소세포 폐암, 내성 소세포 폐암, 또는 약물내성 소세포 폐암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 지연, 또는 억제를 위하여, 여기에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 17ya 이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 피험자의 신장암, 전이 신장암, 내성 신장암, 또는 약물내성 신장암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 지연, 또는 억제제를 위하여, 여기에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12db 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12da 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fa 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 6b 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 17ya 이다.

다른 실시예에서, 본 발명은 피험자의 CNS 암, 전이 CNS 암, 내성 CNS 암, 또는 약물내성 CNS 암에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 진행의 지연, 또는 억제제를 위하여, 여기에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 수화물, N-산화물, 다형체, 결정 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12db 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12da 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fa 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 6b 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 17ya 이다.

일부 실시예들에서, 본 발명은 피험자의 약물 내성의 암 종양 또는 종양들에 대한 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소 또는 억제제를 위한 여기서 설명한 화합물이나 그 이성질체, 대사물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 토포머, 다형체, 결정, N-산화물, 수화물 또는 이들의 모든 조합의 사용을 제공한다. 다른 실시예에서, 그 암은 부신피질 암종, 항문암, 방광암, 뇌 종양, 뇌간, 유방암, 신경아교종, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 천상막부 원시성 신경외배엽, 송과체 종양, 시상하부성 신경교종, 유방암, 유암종, 암종, 경부암, 결장암, 중추신경계(CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간문부 담도암, 유잉육종(Pnet), 두개의 종자세포 종양, 안암, 안구내 흑색종, 담낭암, 위암, 종자세포 종양, 생식샘의 임신성 용모성 종양, 머리 및 목 암, 하인두암, 소세포 암종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 림프종, 에이즈 관련 림프종, 중추신경계(교차) 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨씨 병, 비호지킨씨 병, 악성 중피종, 흑색종, 메르켈 세포암종, 전이성 편평 암종, 다발성 골수종, 형질 세포 신생물, 균생 식육종, 골수이형성 증후군, 골수증식성 장애, 비인두암, 신경 아세포종, 구인두암, 골육종, 난소암, 상피성 난소암, 난소 종자세포 종양, 경계영역성 난소 종양, 췌장암, 외분비 췌장암, 도세포 암종, 비강 및 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화 세포종암, 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암, 피부 T 세포 림프종, 피부암, 카포시 육종, 피부암, 흑색종, 소장암, 연부 조직 육종, 연부 조직 육종, 고환암, 가슴샘종, 악성 갑상선암, 요도암, 자궁암, 육종, 특이한 소아암, 질암, 외음부암, 율름 종양 또는 이들의 모든 조합이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12db 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12da 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fa 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 6b 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 17ya 이다.

다른 실시예에서, 그 종양은 전립선암 종양이다. 다른 실시예에서, 그 종양은 난소암 종양이다. 다른 실시예에서, 그 종양은 흑색종 종양이다. 다른 실시예에서, 그 종양은 다약제 내성(MDR) 흑색종 종양이다.

한 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제공 그리고 접촉된 암성 세포의 파괴에 효과적인 조건 하에서 그 화합물과 암성 세포의 접촉을 포함하는, 암성 세포의 파괴 방법에 대한 것이다. 암성 세포의 파괴에 대한 다양한 실시예들에 따라, 파괴해야 할 세포들은 생체 내 또는 생체 외(즉, 배양액)에 위치할 수 있다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12db 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 11fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12da 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fa 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12fb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 12cb 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 55 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 6b 이다. 다른 실시예에서, 그 화합물은 화합물 17ya 이다.

다른 실시예에서, 그 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암, 흑색종, 폐암, 직장암, 백혈병, 신장암, CNS 암

및 이들의 조합들로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 양상은, 본 발명의 화합물의 제공 그리고 암 상태의 치료나 예방에 효과적인 방식으로 환자에게 그 화합물의 효과적인 양의 투여를 포함하는, 암 상태의 치료나 예방의 방법에 관한 것이다.

한 실시예에 따르면, 치료할 환자는 전암 상태의 존재에 의해 특징지어지며, 화합물의 투여는 전암 상태가 암 상태로 발전되는 것을 방지하는데 효과적이다. 이는 암 상태로 더욱 발전하기 전에 또는 그와 병행하여 전암 세포를 파괴함으로써 발생할 수 있다.

다른 실시예에 따르면, 치료할 환자는 암 상태의 존재에 의해 특징지어지며, 화합물의 투여는 암 상태의 복귀의 유발 혹은 암 상태의 성장 억제 즉, 그 성장을 완전한 중지나 성장 속도의 감소에 효과적이다. 이는 바람직하게는 환자의 신체 위치와 무관하게 암 세포를 파괴함으로써 발생한다. 즉, 암 세포가 일차 종양 부위에 위치하거나 또는 암 세포가 전이되어 환자 신체에서 이차 종양을 일으킨 것 모두에 해당된다.

여기서 사용되는 피험자 또는 환자는 모든 포유동물 환자를 말하며, 인간과 기타 영장류, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 쥐, 생쥐 및 기타 설치류를 제한 없이 포함한다. 한 실시예에서, 피험자는 남성이다. 다른 실시예에서 피험자는 여성이다. 일부 실시예들에서, 여기서 설명한 방법들은 남성 혹은 여성의 치료에 유효할 수 있다.

본 발명의 화합물들의 투여시, 이들을 전신적으로 혹은 대체적으로 암 세포나 전암 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여할 수 있다. 그리하여 이 투여는 화합물이나 약학적 성분을 암 세포나 전암 세포에 전달하는데 효과적인 방식으로 성취할 수 있다. 투여의 대표적 방식에는 화합물이나 성분을 경구로, 국소적으로, 경피적으로, 비경구적으로, 피하적으로, 정맥 내로, 근육 내로, 복강 내로, 코안 점적으로, 체강내 또는 방광내 점적으로, 안구 내로, 동맥 내로, 병변 내로, 또는 코, 목 및 기관지 등의 점막에 대한 도포를 포함하지만 이로써 제한되는 않는다.

본 발명의 화합물은 다양한 형태의 암의 치료나 예방에 유용하며 특히 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암(예: 흑색종), 폐암, 직장암, 백혈병, 신장암 및 CNS 암(예 신경교종, 아교모세포종)에 특히 그러하다. 이러한 각종 암들의 치료는 여기에 나와 있는 실례들에 의해 뒷받침된다. 또한 튜블린 억제제로서 사료되는 작용 방식에 근거하면, 본 발명의 화합물이나 성분을 환자에 투여함으로써 다른 형태의 암에 대한 치료나 예방이 가능할 것으로 사료된다. 본 발명의 바람직한 화합물들은 바람직하게는 정상 세포가 아니라 암 세포를 선택적으로 파괴함으로써 암 세포의 절제를 유발한다. 중요한 것은 정상 세포에 대한 피해가 최소화되며, 이는 본 발명의 화합물들의 훨씬 낮은 농도에서 암 세포가 파괴의 영향을 쉽게 받기 때문이다.

본 발명의 화합물들은 암, 전이암, 내성 암 또는 약물-내성 암에 대한 치료, 그 중증도의 감소, 그 위험의 감소 또는 억제에 유용하다. 다른 실시예에서 그 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암(예: 흑색종), 폐암, 직장암, 백혈병, 림프종, 머리 및 목, 췌장, 식도, 신장암 또는 CNS 암이다. 이러한 각종 암들의 치료는 여기에 나와 있는 실례들에 의해 뒷받침된다. 또한 튜블린 억제제로서 사료되는 작용 방식에 근거하면, 본 발명의 화합물이나 성분을 환자에 투여함으로써 다른 형태의 암에 대한 치료나 예방이 가능할 것으로 사료된다. 본 발명의 바람직한 화합물들은 바람직하게는 정상 세포가 아니라 암 세포를 선택적으로 파괴함으로써 암 세포의 절제를 유발한다. 중요한 것은 정상 세포에 대한 피해가 최소화되며, 이는 본 발명의 화합물들의 훨씬 낮은 농도에서 암 세포가 파괴의 영향을 쉽게 받기 때문이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **12db** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **11cb** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **11fb** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **12da** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **12fa** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **12fb** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **12cb** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **55** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **6b** 이다. 다른 실시예에서 그 화합물은 화합물 **17ya** 이다.

여기서 사용되는 피험자 또는 환자는 모든 포유동물 환자를 말하며, 인간과 기타 영장류, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 쥐, 생쥐 및 기타 설치류를 제한 없이 포함한다. 일부 실시예들에서, 여기서 설명한 방법들은 남성 혹은 여성의 치료에 유효할 수 있다.

한 실시예에서, 그 화합물은 여기서 설명한 화합물들을 단독으로 또는 다른 제제들과 병용하여 투여함으로써 항암제와 병용 투여된다.

본 발명의 화합물이나 약학적 성분은, 암 상태의 치료, 억압, 중증도의 감소, 위험의 감소, 또는 억제를 위하여 투여할 때, 그 약학적 성분은 다양한 유형의 암의 치료를 위하여 현재 알려져 있거나 앞으로 개발될 기타 치료 제제나 치료 방법을 포함하거나 이들과 병행하여 투여될 수도 있다. 기타 치료 제제 혹은 치료 방법의 실례에는

방사선 요법, 면역요법, 화학요법, 외과적 중재 및 이들의 조합들을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0120] 다음 실례들은 본 발명의 바람직한 실시예들을 보다 완전하게 예시할 목적으로 제시되는 것이다. 하지만 이들을 본 발명의 방대한 범위를 제한하는 것으로 이해해서는 절대 안 된다.
- [0121] **실례**
- [0122] 아래에 명시된 실례들은 예시적 목적만을 위한 것이며 어떤 식으로든 본 발명의 적용 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.
- [0123] 재료 및 방향:
- [0124] **일반 사항.** 모든 시약은 Sigma-Aldrich Chemical Co., Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), AK Scientific (Mountain View, CA), Oakwood Products (West Columbia, SC) 등으로부터 구입했으며 추가의 정제 없이 사용했다. 습기에 민감한 반응은 아르곤 분위기 하에서 수행했다. ABT-751 은 Yoshino 등이 보고한 방법에 따라 제조했다²⁶. 일상적인 박층 크로마토그래피(TLC)는 알루미늄 뒤판이 있는 Uniplates (Analtech, Newark, DE)에서 수행했다. 용점은 Fisher-Johns 용점 장치(보정하지 않았음)를 사용하여 측정했다. NMR 스펙트럼은 Bruker AX 300 (Billerica, MA) 분광기 또는 Varian Inova-500 (Vernon Hills, Illinois) 분광기에서 얻었다. 화학적 이동은 CDCl₃ 에서의 TMS 에 대하여 ppm(백만분의 일)로 보고된다. 질량 스펙트럼 데이터는 양이온/음이온 모드에서 Bruker ESQUIRE 전기분무/이온트랩을 사용하여 수집하였다. 원소 분석은 Atlantic Microlab Inc.에서 수행했다.
- [0125] **전립선암과 흑색종의 세포 배양 및 세포독성 분석.** 모든 세포주는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 얻었으며, 세포 배양 재료는 Cellgro Mediatech (Herndon, VA, USA)로부터 구입했다. 여기서 항류블린 화합물들의 항증식 활성도는 네 가지의 인간 전립선암 세포주(LNCaP, DU 145, PC-3 및 PPC-1) 그리고 두 가지 인간 흑색종 세포주(A375 및 WM-164)에서 검사했다. 인간 난소 세포주 OVCAR-8 및 그것의 P-gp(NCI/ADR-RES)를 과발현하는 내성 세포주를 MDR 모델로서 사용했다. 두 세포주 모두 미국 암 연구소(NCI)로부터 얻었다. 모든 세포주는 ATCC 또는 NCI 에 의하여 시험 및 인증되었다. 모든 전립선암 및 난소암 세포주들은 10% 우태혈청(FBS)으로 보충된 RPMI 1640 에서 배양했다. 흑색종 세포는 5% FBS, 1% 항세균/항진균 혼합물(Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, USA) 및 소 인슐린(5 µg/mL; Sigma-Aldrich)으로 보충된 DNEM 에서 배양했다. 항류블린 화합물의 세포독성 가능성은 96 시간의 치료 후 설포다인 B (SRB) 분석을 사용하여 평가했다.
- [0126] **수용성 용해도.** 약물의 용해도는 Multiscreen Solubility Filter Plate (Millipore Corporate, Billerica, MA)와 LC-MS/MS 를 연계하여 결정했다. 간단히 설명하면, 인간 완충액을 사용한 염수(PBS) 완충액(pH 7.4) 198 µL 를 96-웰 플레이트에 놓은 다음 2 µL 의 10 mM 시험 화합물(DMSO 용매)을 첨가하고 RT (N = 3)에서 1.5 시간 동안 흔들어(200-300 rpm) 혼합했다. 플레이트를 800g 에서 5 분 동안 원심분리한 다음 그 여과액을 사용하여 아래에 설명한 LC-MS/MS 에 의해 시험 화합물의 농도와 용해도를 결정했다.
- [0127] **약물동태학 연구.** Sprague-Dawley 암컷 쥐(n = 3 or 4; 254 ± 4 g)는 Harlan Inc. (Indianapolis, IN)로부터 구입했다. 쥐의 중심 정맥 삽관은 Braintree Scientific Inc. (Braintree, MA)로부터 구입했다. 동물들은 동물 시설에 도착하는 즉시 온도가 조절되는 방(20-22 °C)에서 12 시간 명/암 주기로써 3 일 동안 순응시킨 다음 치료에 사용되었다. 화합물 **1h** 는 2.5 mg/kg (in DMSO/PEG300, 2/8) 용량으로 경정맥 삽관에 정맥주입으로 투여한 반면, **5Ha** 및 **5Hc** 는 5 mg/kg(DMSO/PEG300, 1/9)의 용량으로 투여했다. 동등한 부피의 헤파린화 염수를 제거된 혈액의 대체를 위해 주입했으며, 혈액 샘플(250 µL)은 10, 20, 30 분 그리고 1, 2, 4, 8, 12, 24 시간에 경정맥 삽관을 통해 채집했다. 화합물 **1h**, **5Ha** 및 **5Hc** 는 10 mg/kg (in Tween80/DMSO/H₂O, 2/1/7) 용량을 경구 섭생으로 제공했다(p.o.) 경구 투여 후 모든 혈액 샘플(250 µL)은 30, 60, 90 분, 120 분, 150 분, 180 분, 210 분, 240 분, 그리고 8, 12, 24 시간 간격으로 경정맥 삽관을 통해 채집했다. 헤파린화 주사기와 바이알은 혈액 채집 이전에 준비했다. 혈장 샘플은 혈액 샘플은 8,000 g 에서 5 분 동안 원심분리하여 만들었다. 모든 혈장 샘플은 분석할 때까지 -80 °C 에서 즉시 보관했다.
- [0128] 피분석물은 200 µL 의 내부 표준((3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄)을 함유하는 200 nM 의 아세토니트릴 및 100 µL 의 혈장으로부터 추출했다. 이 샘플은 철저히 혼합한 후 원심분리하고, 유기 추출물

은 오토샘플러로 이전하여 LC-MS/MS 분석을 수행했다. 가장 민감한 신호를 얻기 위하여, 다중 반응 탐색법(MRM mode), m/z 356 스캔 → 188(화합물 **1h**), m/z 371 → 203(화합물 **5Ha**), m/z 389 → 221(화합물 **5Hc**) 및 m/z 309 → 171(내부 표준)을 사용했다. 약동학적 매개변수들은 비구획화 분석을 사용하여 결정했다(WinNonlin, Pharsight Corporation, Mountain View, CA).

[0129] **분석 방법.** 샘플 용액(10 μ L)은 Agilent 시리즈 HPLC 시스템에 주입했다(Agilent 1100 Series Agilent 1100 Chemstation, Agilent Technology Co, Ltd). 모든 피분석물은 직경이 좁은 C18 컬럼(Alltech Alltima HP, 2.1 \times 100 mm, 3 μ m, Fisher, Fair Lawn, NJ)에서 분리했다. 두 가지의 3 배 용매 조성법이 사용되었다. 구매 용매 조성법은 이동상 A [0.1% 포름산을 함유하는 ACN/H₂O (5%/95%, v/v)] 및 이동상 B [0.1% 포름산을 포함하는 ACN/H₂O (95%/5%, v/v)]의 혼합물을 사용하여 300 μ L/분의 유속에서 피분석물의 분리를 달성하기 위해 사용되었다. 이동상 A 를 0 부터 1 분까지 15%로 사용한 다음 직선 프로그램 구배를 사용하여 6 분까지 100%의 이동상 B 에 도달한 후, 100%의 이동상 B 를 0.5 분 동안 유지한 후 15% 이동상 A 까지 신속히 증가시켰다. 이동상 A 는 분석 진행 방향으로 12 분 더 지속되었다.

[0130] **생체의 튜블린 중합 분석.** 우뇌 튜블린(0.4 mg, 순도 97% 이상) (Cytoskeleton, Denver, CO)을 10 μ M 의 시험 화합물과 혼합시킨 다음 pH 6.9 의 100 μ l 표준 튜블린 완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA 및 1 mM GTP)에서 배양했다. 흡광도는 SYNERGY 4 Microplate Reader (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT)를 사용하여 340 nm 의 파장에서 1 분마다 20 분 동안 측정했다. 분광광도계는 튜블린 중합을 위해 37 °C 에 설정했다.

[0131] API Qtrap 4000™ (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Concord, Ontario, Canada)의 3 중 4 중 극자 질량분석기는 TurboIonSpray 광원을 사용하여 작동했다. 분무 칩 전압은 양극 모드에서 5 kV 로 설정했다. 사용한 커튼 가스는 10 으로 설정했으며; Gas 1 및 gas 2 는 50 으로 설정되었다. 충돌 유도 분해 (CAD) 기체는 중간으로 소스 히터 프로브 온도는 500°C 로 각각 설정했다. 데이터 수집 및 정량적 처리는 Analyst™ 소프트웨어 버전 1.4.1(Applied Biosystems)을 사용하여 달성했다.

[0132] 최종 화합물의 순도는 Waters 2695 HPLC 시스템에서 RP-HPLC 를 통하여 시험했다. 두 가지의 RP-HPLC 방법을 Photodiode Array Detector 를 설치한 Supelco Ascentis™ 5 μ M C-18 컬럼(250 x 4.6 mm)을 사용하여 수행했으며, 그 조건도 주위 온도와 0.7 mL/분의 유속이었다. HPLC1: 구배: 용매 A(물) 및 용매 B(메탄올): 0-20 분 40-100%B(직선 경사), 20-27 분 100%B. HPLC2: 구배: 용매 A(물) 및 용매 B(메탄올): 0-15 분 40-100%B(직선 경사), 15-25 분 100%B. 254nm 에서 UV 검출.

[0133] 본 발명의 화합물들은 제 1-17 도에 따라 제조했다.

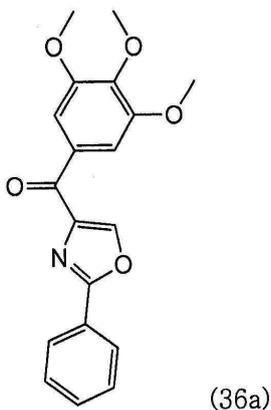
[0134] **실례 1**

[0135] **B 고리 변종 화합물들의 합성**

[0136] B 고리 변종 화합물들은 제 1 도 및 제 2 도에 따라서 합성했다.

[0137] **옥사졸 B 고리:**

[0138] **(2-페닐-옥사졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄(36a)의 합성 (제 1 도):**



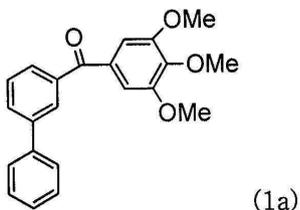
[0139]

- [0140] (2*R*)-2-페닐-4,5-디히드로-옥사졸-4-카르복실산 메틸 에스테르(32a) 염화 아세틸(6.8 mL)을 얼음으로 차게 한 메탄올(30 mL)에 점적 추가했다. *L*-세린(0.48 mmol)의 추가 후, 반응 혼합물을 실온(RT)까지 덩히고 밤새 교반했다. 용매의 증발 후 흰 고형의 (2*R*)-3-히드록시-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 HCl 염이 얻어졌으며, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. 트리에틸아민(11 mL, 72.3 mmol)을 CH₂Cl₂ (150 mL)의 에틸 벤즈이미데이트 염산(11.6 g, 62.8 mmol) 용액에 천천히 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 RT 에서 30 분 동안 교반한 다음 (2*R*)-3-히드록시-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르 HCl 염(13.5 g, 79.6 mmol)을 조금씩 첨가했다. 얻어진 혼합물을 48 시간 교반한 다음 감압 하에서 농축시켰다. 화합물 32a 는 황색 오일로서 플래시 컬럼으로부터 분리되었다(12.3 g, 95.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 -7.38 (m, 5 H), 4.97 (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 10.5 Hz), 4.70 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 4.62 (dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 10.5 Hz), 3.82 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 206.1 (M + H)⁺.
- [0141] (2*R*)-2-페닐-4,5-디히드로-옥사졸-4-카르복실산(33a). 얼음으로 차게 한 32a 의 MeOH/H₂O 용액을 교반하면서 LiOH(2.5 당량)을 첨가했다. 이 혼합물이 1 시간 후 RT 까지 온도가 상승하도록 한 다음 진공에서 농축하였으며, 얻어진 백색 고형물을 물에 용해하고 1 N HCl 로써 pH 2.0 까지 산성화시키고, MgSO₄ 로 추출하여 여과한 다음 진공에서 농축하여 33a 의 산을 백색 고형물(95.8 %)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (d, 2 H), 7.57-7.42 (m, 3 H), 5.04 (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 10.8 Hz), 4.80 (t, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 4.70 (dd, 1 H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 10.8 Hz); MS (ESI) *m/z* 191.9 (M + H)⁺, 189.7 (M - H)⁻, 145.8 (M - COOH)⁻.
- [0142] (2*R*)-2-페닐-4,5-디히드로-옥사졸-4-카르복실산 메톡시-메틸-아미드(34a). CH₂Cl₂ (50 mL)의 33a(5 mmol), EDCI(6 mmol), HOBt(5 mmol) 및 Et₃N(5 mmol) 혼합물에 HN(CH₃)OCH₃ (5 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 교반을 6-8 시간 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석한 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄. 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조생생물 34a 를 얻었으며, 이를 컬럼 프로마토그래피에서 백색 고형물(61.0 %)로서 정제했다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.98-7.36(m, 5 H), 7.57-7.42(m, 3 H), 5.35(br, t, 1 H), 4.81(br, t, 1 H), 4.52(dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 10.2 Hz), 3.90(s, 3 H), 3.27(s, 3 H); MS(ESI) *m/z* 257.0 (M + H)⁺.
- [0143] (2*R*)-(2-페닐-4,5-디히드로-옥사졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메타논(35a). 8 mL THF 의 *n*-BuLi(1.6 M, 0.713 mL) 용액에 3 mL THF 의 3,4,5-트리메톡시브로모벤젠(1.09 mmol) 용액을 -78 °C 하에서 첨가했다. 얻어진 혼합물이 2 시간 교반되도록 한 다음, 3 mL THF 의 와인랩 아미드 34a (1.14 mmol) 용액을 첨가했다. 온도가 RT 까지 상승하도록 한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉시킨 다음 에틸에테르로 추출하고 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조생생물을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 순수한 화합물 35a 를 백색 고형물(47.9 %)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 -7.94 (m, 2 H), 7.62 (s, 2 H), 7.54-7.37 (m, 3 H), 5.61 (q, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 9.9 Hz), 5.12 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 4.57 (q, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 9.9 Hz), 3.96 (s, 6 H), 3.95 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 364.1(M + Na)⁺, 340.1 (M - H)⁻.
- [0144] (2-페닐-옥사졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메타논(36a). CH₂Cl₂ (20 mL)의 35a (1.48 mmol), CBrCl₃ (2.59 mmol) 및 DBU (2.97 mmol) 혼합물을 밤새 교반했다. 얻어진 혼합물을 실리카 겔에 흡수시킨 다음 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 원하는 순수 36a 를 얻었다(61.6 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.37 (s, 1 H), 8.14-8.12 (m, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.52-7.49 (m, 3 H), 3.97 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 362.1(M + Na)⁺.
- [0145] 벤젠, 피리미딘, 피리딘, 퓨란, 티오펜, 티아졸, 피라졸 및 피페리딘 B 고리 변종들(제 2 도): B 고리 변종들 (1a-1d, 1k)은 각각의 상응하는 산(37a-37d, 37k)으로부터 얻었다. 티오펜이 B 고리 위치에 있는 화합물 1f 는, 플래시 컬럼을 사용하여 1f 와 그리냐르 시약 짝지음 부산물인 3,4,5,3',4',5'-헥사메톡시비페닐의 혼합물로부터 분리할 수 없다. 그러므로 다른 방법을 사용하여 1f 을 제조했다: 와인랩 아미드 38f 을 상응하는 알데히드로 변환시킨 다음 이를 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐 마그네슘과 더욱 반응시켜 알코올 40f 를 얻었으며, 이것

은 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 3,4,5,3',4',5'-헥사메톡시비페닐로부터 쉽게 분리할 수 있다. 피리 디늄 다이크로메이트(PDC) 또는 DMSO 의 이차 알코올 **40f** 에 대한 산화는 **1f** 를 좋은 수율로 생성하지 못했다. 그러나 데스마틴 페리오딘 시약을 산화제로 사용하면 원하는 케톤 화합물 **1f** 를 성공적으로 형성했다. 유사한 방법을 사용하여 알코올 **40e** 및 **40i** 로부터 **1e** 및 **1i** 를 제조했다. 화합물 **1g** 는 피페리딘 **41g** 와 3,4,5-트리메 톡시 벤조산의 짝지움 반응을 통해 수득했다.

[0146] **벤젠 B 고리:**

[0147] 비페닐-3-일(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (1a)의 합성 (제 2 도)



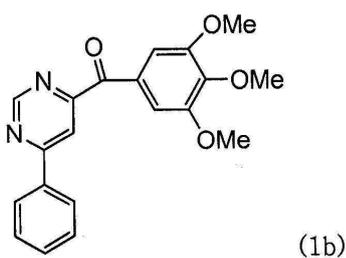
[0148]

[0149] *N*-메톡시-*N*-메틸비페닐-3-카르복사미드(**38a**). CH₂Cl₂(50 mL)와 **37a**(5 mmol), EDCI(6 mmol), HOBT(5 mmol) 및 NMM(11 mmol)의 혼합물에 HNCH₃OCH₃HCl 염(5 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 교반을 2 시간 동안 계속했다. 얻어 진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ B 상에서 건조시켰 다. 용매를 감압 하에서 제거하여 무색 오일을 수득했으며 이를 다음 단계에서 사용했다(58.4 %). MS (ESI) m/z 264.0 (M + Na)⁺.

[0150] 비페닐-3-일(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(**1a**). 3,4,5-트리메톡시 페닐 마그네슘브로마이드(0.5 N, 1.08 mmol) 의 THF 용액을 5 mL THF 의 **38a**(제 2 도) (0.174 g, 0.72 mmol) 용액에 0 °C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1a** 를 백색 고형물로 수 득했다(43.8%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (t, 1 H), 7.84-7.74 (m, 2 H), 7.64-7.38 (m, 6 H), 7.11 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 371.1(M + Na)⁺.

[0151] **피리미딘 B 고리:**

[0152] (6-페닐피리미딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (1b) (제 2 도)



[0153]

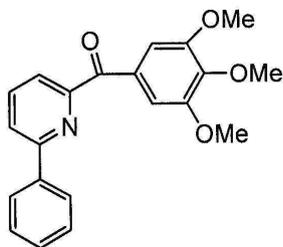
[0154] *N*-메톡시-*N*-메틸-6-페닐피리딘-4-카르복사미드(**38b**). HNCH₃OCH₃HCl 염(5 mmol)을 CH₂Cl₂(50 mL)의 **37b**(5 mmol), EDCI(6 mmol), HOBT(5 mmol) 및 NMM(11 mmol) 혼합물에 첨가한 다음 RT 에서 냄새 교반을 계속했다. 얻 어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ B 상에서 건조시 켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에서 전제하여 순수한 화합물 **38b** 를 황색 고형물(62.3 %)로 수득했다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.28 (s, 1 H), 8.14-8.06 (m, 2 H), 7.96 (br, s, 1 H), 7.54-7.50 (m, 3 H), 5.35 (br, t, 1 H), 4.81 (br, t, 1 H), 4.52 (dd, 1 H, J = 8.7 Hz, J = 10.2 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 266.0 (M + Na)⁺.

[0155] (6-페닐피리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(**1b**). 3,4,5-트리메톡시 페닐 마그네슘브로마이드(0.5 N, 5.6 mL, 1.4 mmol)의 THF 용액을 **38b** (0.243 g, 1 mmol) 용액에 0°C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안

교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1b** 를 수득했다 (52.3%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.40 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 8.29 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 8.22-8.18, 7.57-7.54 (m, 5 H), 7.46 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 351.1(M + H)⁺.

[0156] **피리딘 B 고리:**

[0157] (6-페닐피리딘-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄(1c) (제 2 도)의 합성



(1c)

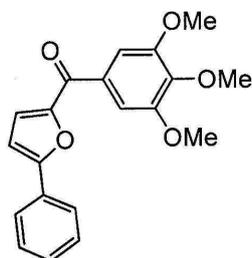
[0158]

[0159] *N*-메톡시-*N*-메틸-6-페닐피롤리딘아미드(38c). CH₂Cl₂ (20 mL)의 **37c**(1.77 mmol), EDCI(2.12 mmol), HOBT(1.86 mmol) 및 NMM(3.54 mmol) 혼합물에 HNCH₃OCH₃HCl 염(1.86 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반을 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ B 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **38c** 를 무색 오일로 수득했다(51.2 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 7.86-7.81 (m, 2 H), 7.55 (br, 1 H), 7.48 (t, 2 H), 7.44-7.41 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.44 (s, br, 3 H); MS (ESI) *m/z* 265.0 (M + Na)⁺.

[0160] (6-페닐피리딘-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄(1c). 3,4,5-트리메톡시 페닐마그네슘브로마이드(0.5 N, 3.5 mL, 1.73 mmol)의 THF 용액을 5 mL THF 의 **38c**(0.210g, 0.86 mmol) 용액에 0 °C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 **1c** 를 백색 바늘형 결정으로 수득했다(78%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (d, br, 2 H), 8.02-8.00 (m, 1 H), 7.97-7.96 (m, 2 H), 7.66 (s, 2 H), 7.49-7.43 (m, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.89 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 372.6 (M + Na)⁺.

[0161] **퓨란 B 링:**

[0162] (5-페닐퓨란-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄의 합성(1d) (제 2 도)



(1d)

[0163]

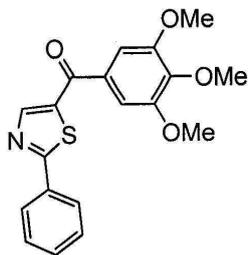
[0164] *N*-메톡시-*N*-메틸-5-페닐퓨란-2-카르복사미드(38d). CH₂Cl₂(200 mL)의 **37d**(10 mmol), EDCI(12 mmol), HOBT(11 mmol) 및 NMM(21 mmol) 혼합물에 HNCH₃OCH₃HCl 염(10.5 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반을 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ B 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **38d** 를 수득했다(95.2 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 7.46-7.43 (t, 2 H), 7.37-7.34 (m, 1

H), 7.25 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz), 6.78 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz), 3.86 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 254.1 (M + Na)⁺.

[0165] (2-페닐퓨란-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(1d). 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘브로마이드(0.5 N, 4.0 mL, 2 mmol)의 THF 용액을 5 mL THF 의 38d(0.231 g, 1 mmol) 용액에 0 °C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 로 급냉하고 아세트산 에틸로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 1d 를 백색 결정으로 수득했다(35.5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85-7.82 (m, 1 H), 7.48-7.36 (m, 4 H), 7.35 (s, 2 H), 7.25 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz), 6.86 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 339.1 (M + H)⁺.

[0166] 티아졸 B 고리:

[0167] (2-페닐티아졸-5-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성(1e) (제 2 도)



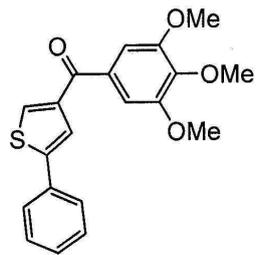
[0168]

[0169] (2-페닐티아졸-5-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (40e). 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘브로마이드(0.5 N, 6.5 mL, 3.25 mmol)의 THF 용액을 15 mL THF 의 2-페닐티아졸-5-카르보알데히드 38e(0.567 g, 3 mmol)에 0 °C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 40e 를 수득했다(72.9 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 6.69 (s, br, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 3.86 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 1.57 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz); MS (ESI) m/z 358.1 (M + Na)⁺.

[0170] (2-페닐티아졸-5-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(1e). 테스마틴 시약(0.848 g, 2 mmol)을 40 mL 무수 CH₂Cl₂ 의 40e(0.357 g, 1 mmol) 용액에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 1e 를 수득했다(80.1%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33 (s, 1 H), 8.04 (m, 2 H), 7.51 (m, 3 H), 7.18 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 378.1 (M + H)⁺.

[0171] 티오펜 B 고리:

[0172] (5-페닐티오펜-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (1f) (제 2 도)



[0173]

[0174] *N*-메톡시-*N*-메틸-5-페닐티오펜-3-카르복스아미드(38f). CH₂Cl₂ (30 mL)의 37f(2.5 mmol), EDCI(2.9 mmol), HOBT(2.6 mmol) 및 NMM(5.3 mmol) 혼합물에 HNCH₃OCH₃HCl 염(2.6 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반을 계

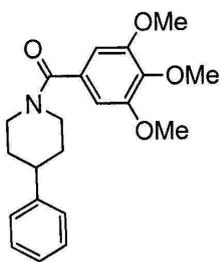
속했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **38f** 를 수득했다(90.8 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.28 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.69 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.64 (d, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 7.44 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 7.35-7.32 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 270.0 (M + Na)⁺.

[0175] (5-페닐티오펜-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성(40f). -78 °C 에서 THF (1 N, 1.42 mL)의 LiAlH₄ 용액을 아르곤 보호 하에 있는 5 mL THF 의 **38f**(2.5 mmol) 용액에 첨가한 다음 -20 °C 에서 교반을 1 시간 수행했다. 얻어진 혼합물을 얼음 중탕에 넣고 20% H₂SO₄ 용액으로 급냉시킨 다음, 아세트산 에틸로 추출하여 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-페닐티오펜-3-카르알데히드(그림에 나와 있지 않음)를 수득했다(84.8%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.98 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.86 (br, 1 H), 7.61-7.58 (br, 2 H), 7.47-7.33 (m, 3 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz); MS (ESI) *m/z* 210.9 (M + Na)⁺. 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘브로마이드(0.5 N, 2.3 mL, 1.14 mmol)의 THF 용액을 0 °C 에서 5 mL THF 의 5-페닐티오펜-3-카르알데히드(0.195 g, 1.04 mmol) 용액에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 고 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **40f** 를 수득했다(70.5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.52 (m, 2 H), 7.40-7.35 (m, 3 H), 7.30 (br, 1 H), 7.20 (br, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 6.01 (d, 1 H, *J* = 3.9 Hz), 3.86 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 2.42 (d, 1 H, *J* = 3.9 Hz); MS (ESI) *m/z* 339.1 (M - OH)⁻.

[0176] (5-페닐티오펜-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(1f). 테스-마틴 시약(0.465 g, 1.36 mmol)을 20 mL 무수 CH₂Cl₂ 의 **40f** (0.260 g, 0.73 mmol) 용액에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 급냉시키고 아세트산 에틸로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1f** 를 연황색 결정으로 수득했다(60.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.82 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.59-7.57 (m, 2 H), 7.45-7.34 (m, 3 H), 7.19 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 355.1 (M + H)⁺.

[0177] **피페리딘 B 고리:**

[0178] (4-페닐피페리딘-1-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (1g) (제 2 도)

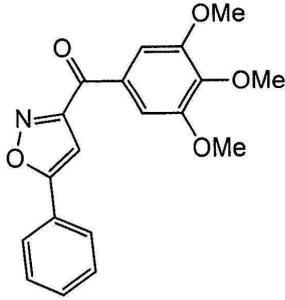


[0179]

[0180] (4-페닐피페리딘-1-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(1g). CH₂Cl₂ (50 mL)의 4-페닐피페리딘 **41g**(5 mmol), EDCI(6 mmol), HOBt(5.5 mmol) 및 NMM(6 mmol) 혼합물에 3,4,5-트리메톡시벤조산(5.3 mmol)을 첨가한 다음 RT 교반을 밤새 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ B 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1g** 를 수득했다(57.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 5 H), 6.66 (s, 2 H), 4.84 (br, 1 H), 3.95 (br, 1 H), 3.88 (s, 6 H), 3.86 (s, 3 H), 3.20-2.87 (br, 2 H), 2.85-2.74 (tt, 1 H, *J* = 3.6 Hz, *J* = 15.6 Hz) 1.92 (br, 2 H), 1.70 (br, 2 H); MS (ESI) *m/z* 378.1 (M + Na)⁺.

[0181] 이속사졸 B 고리:

[0182] (5-페닐이속사졸-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄논의 합성 (1i) (제 2 도)



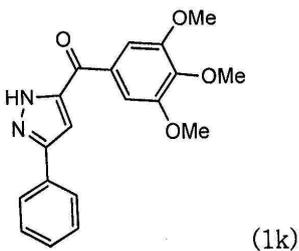
[0183]

[0184] (5-페닐이속사졸-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄올(40i). 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘브로마이드(0.5 N, 5.5 mL, 2.74 mmol)의 THF 용액을 15 mL THF 의 5-페닐이속사졸-3-카르발데히드 **38i** (0.365 g, 2.1 mmol) 용액에 0 °C 에서 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 NH₄Cl 과 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **40i** 를 수득했다. (48.8%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78-7.77 (m, 2 H), 7.48-7.46 (m, 3 H), 6.74 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 5.98 (d, 1 H, J = 3.5 Hz) 3.89 (s, 6 H), 3.86 (s, 3 H), 2.77 (d, 1 H, J = 3.5 Hz); MS (ESI) m/z 364.1 (M + Na)⁺.

[0185] (5-페닐이속사졸-3-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄논 (1i). 데스-마틴 시약(0.274 g, 0.645 mmol)을 8 mL 무수 CH₂Cl₂ 의 **40i**(0.110 g, 0.73 mmol) 용액에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 30 분 동안 교반시킨 다음 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 급냉시키고 아세트산 에틸로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1i** 를 수득했다(70.1%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.72 (s, 2 H), 7.53-7.49 (m, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 362.1 (M + H)⁺.

[0186] 피라졸 B 고리:

[0187] (3-페닐-1H-피라졸-5-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄논 (1k)의 합성 (제 2 도)



[0188]

[0189] (3-페닐-1H-피라졸-5-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄논 (1k)은 3-페닐-1H-피라졸-5-카르복실산으로부터 화합물 **1c** 에 사용된 방법과 같은 것을 사용하여 제공했다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.97 (br, 1 H), 7.77 (s, br, 2 H), 7.48- 7.38 (m, 5 H), 7.14 (s, br, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 361.1(M + Na)⁺, 337.0 (M - H)⁻.

[0190] 실험 2

[0191] 다른 Y 링커를 갖는 본 발명의 화합물들의 합성

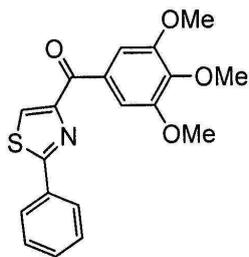
[0192] 본 발명의 화합물들은 다른 Y 링커를 소유한다. Y 링커가 다른 그러한 화합물들을 제 3 도와 제 4 도에 따라 합성했다.

[0193] 화합물 **1h** 는 2-페닐-4,5-디히드로-티아졸-4-카르복실산으로부터 이전에 설명한 3 단계들을 통해 합성되었다

(Lu, Y.; Wang, Z.; Li, C. M.; Chen, J.; Dalton, J. T.; Li, W.; Miller, D. D., 항암 제제로서 2-아릴티아졸리딘-4-카르복실산의 합성, 생체 외 구조활성도 관계 및 생체 내 연구들. *Bioorg Med Chem* **2010**, 18, (2), 477-95 그 전문이 여기에 참조 문헌으로 포함됨) **42a**. **1h** 는 히드록실 아민, NH₂OH 또는 NH₂OCH₃ 과의 반응 후 옥심 이성질체인 **2e-시스,트란스** 그리고 **2f-시스,트란스**로 변환되었다. 이들은 *아래에서* 설명하는 화학적 및 스펙트럼 데이터에 근거하여 지정되었다. 향상된 베크만 전위로 인하여, 두 개의 기하 입체이성질체인 **2e-시스** 및 **2e-트란스**가 염화 토실 그리고 염기성 산화 알루미늄 컬럼과의 반응을 통해 두 개의 전이된 **2g** 및 **2h** 가 쉽게 생성되었다. 하이드라지드 유도체인 **2d-시스** 및 **2d-트란스**는 **1h** 를 에탄올 내의 히드라진 수화물과 혼합한 다음 24 시간 환류하여 제조했다. 아크릴로니트릴 **2c-트란스,시스**는 시아노메틸 포스폰산 디에틸과의 Wittig 반응을 1 시간 수행하여 수득했다. 시아노이민 **2j** 는 Cuccia 가 설명한 절차를 사용하여 제조했다(Cuccia, S. J.; Fleming, L. B.; France, D. J., 아세트페논으로부터 4-페닐-2-클로로피리미딘의 효율적인 신규 합성. *Synthetic Communications* **2002**, 32, (19), 3011-3018., 전문이 여기에 참조 문헌으로 포함되어 있음). 화합물 **1h** 의 카보닐기 또한 제 3 도에 예시된 바와 같이 이차 알코올 **2b** 로 환원되거나 알켄(**2a**)으로 전환되었다.

[0194] **1h** 에서 B 와 C 고리들 사이의 카보닐기에 대한 제거 시도는 제 4 도에 나와 있는 화합물 **2i** 의 형성을 초래했다. 카보닐 위치에 *시스*- 및 *트란스*- 이중 결합을 개입시킴으로써 화합물(**3a** 및 **3b**)가 형성되었으며, 이는 2-페닐티아졸-4-카르보알데히드와의 Wittig 반응으로부터 합성되었다. 황화물 화합물 **4a**, 술폰 **4b** 및 술폰사이드 **4c** 는 3-아미노비페닐을 출발 물질로 사용하며, 처음의 Sandmeyer 반응을 통해 카보노디티오에이트 **52a** 를 얻은 다음 CuI 촉매에 의한 짝짓기 반응 및 *m*-CPBA 산화에 의해 제조했다. 술폰이미드와 연결된 **4d** 는 DMF 내의 NET₃ 존재 하에 염화 3-비페닐술폰닐과 3,4,5-트리메톡시아닐린의 반응으로부터 제조했다.

[0195] (2-페닐-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온 (**1h**)의 합성 [제 3 도]

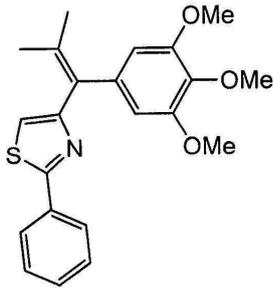


(1h)

[0196]

[0197] (2-페닐-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메탄온(**1h**). CH₂Cl₂ (50 mL)의 2-페닐-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산(5 mmol), EDCI(6 mmol) 및 HOBt(5 mmol) 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 이 용액에 NMM(5 mmol) 및 HNCH₃OCH₃ (5 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 6-8 시간 동안 교반을 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시킨 다음 물과 포화 NaHCO₃, 염수를 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 2-페닐-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 메톡시메틸아미드를 수득했다. CH₂Cl₂ 의 2-페닐-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 메톡시메틸아미드 용액(1 당량)을 0°C 로 냉각시킨 다음 증류된 DBU(2 당량)을 첨가했다. 다음 브로모트리클로로메탄(1.7 당량)을 10 분에 걸쳐 주사기를 통해 점적했다. 얻어진 반응 혼합물의 온도가 RT 까지 올라가도록 한 다음 밤새 교반했다. 포화 수용성 NH₄Cl(2 × 50 mL)로써 세척한 다음, 얻어진 수용성 상을 EtOAc(3 × 50 mL)로써 추출했다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄ 에서 건조한 다음 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 필요에 따라 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-페닐-티아졸-4-카르복실산 메톡시메틸아미드(73.6 %)를 제공했다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.47-7.44 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 271.0 (M + Na)⁺. 2 mL THF 의 브롬화 3,4,5-트리메톡시페닐마그네슘(0.5 N, 3 mL) 용액에 0°C 의 3 mL THF 2-페닐-티아졸-4-카르복실산 메톡시메틸아미드(1 mmol) 용액을 넣었다. 얻어진 혼합물을 TLC 플레이트에서 아미드가 없어질 때까지 30 분 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉시키고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 **1h** 를 수득했다. 수율: 27.3 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1 H), 8.03 (q, 2 H), 7.80 (s, 2 H), 7.49-7.47 (m, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 378.1 (M + Na)⁺.

[0198] 4-(2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-1-엔일)-2-페닐티아졸의 합성(2a) [제 3 도]

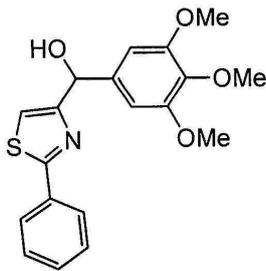


(2a)

[0199]

[0200] 4-(2-메틸-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-1-엔일)-2-페닐티아졸 (2a) [제 3 도]. -78 °C 에서 아르곤 보호 하에 있는 0.4 mL 의 1.6 N *n*-BuLi 헥산을, 223 mg 요드화 이소프로필 트리페닐포스포늄을 함유한 5 mL THF 용액에 첨가했다. 140 mg(0.39 mmol)의 1h 를 함유한 5 mL THF 용액을 0 °C 에서 첨가한 다음, 얻어진 혼합물을 RT 에서 1 시간 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로써 처리했다. 전형적인 마무리 작업 후, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/초산 에틸)를 통해 화합물 2a(86 mg, 57.3 %)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.97 (m, 2 H), 7.45-7.40 (m, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 404.1 (M + Na)⁺.

[0201] (2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타놀의 합성 (2b)[제 3 도]



(2b):

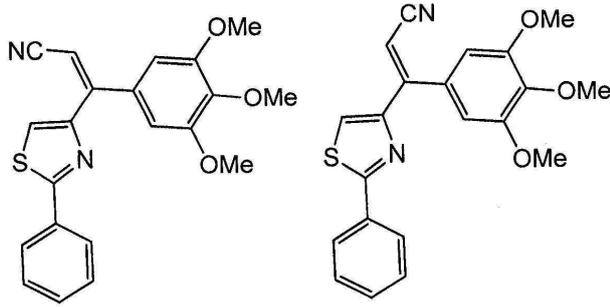
[0202]

[0203] 2-페닐-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산(42a). 100 mL 의 1:1 MeOH/pH 6.4 인산 완충 용액에서 벤조니트릴(40 mmol)과 *L*-시스테인(45 mmol)을 혼합했다. 반응 혼합물을 40 °C 에서 3 일 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거한 다음, MeOH 는 회전 증발을 사용하여 제거했다. 나머지 용액에 1M HCl 을 첨가하여 0 °C 하에서 pH = 2 로 조절했다. 형성된 침전물을 여과하여 백색 고형물 2-페닐-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 42a 를 수득했으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용되었다.

[0204] 2-페닐티아졸-4-카르알데히드(42b). -78 °C 에서, LiAlH₄(1 당량, 1 N THF 용액)을 2-페닐-티아졸-4-카르복실산 메톡시메틸아미드(1 당량)의 THF 용액에 첨가한 다음, -20 °C 에서 1 시간 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 얼음 중탕 위에 놓은 다음, 20% H₂SO₄ 로 급냉시키고 초산 에틸로 추출하여 MgSO₄ 에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거한 다음 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 42b 를 수득했다(45.8 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.02-8.00 (m, 2 H), 7.50-7.48 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* 244.1 (M + Na + MeOH)⁺.

[0205] (2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타놀 (2b) [제 3 도]. 0 °C 에서, 브롬화 트리페톡시페닐마그네슘 (0.5 N in THF, 2.9 mL)을 104 mg 의 42b(0.55 mmol, 1 당량)를 함유한 6 mL THF 용액에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 3,4,5-트리메톡시페닐 TLC 플레이트에서 알데히드가 사라질 때까지 30 분 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉하고 에틸에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 (2b)을 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.92 (m, 2 H), 7.44-7.43 (m, 4 H), 6.97 (s, 1 H), 6.76 (s, 2 H), 5.93 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz), 3.86 (s, 9 H). MS (ESI) *m/z* 402.1 (M + Na)⁺.

[0206] (Z)-3-(2-페닐티아졸-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크로니트릴(2c-트란스) 및 (E)-3-(2-페닐티아졸-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크로니트릴 (2c-시스)의 합성 [제 3 도]



(2c-시스)

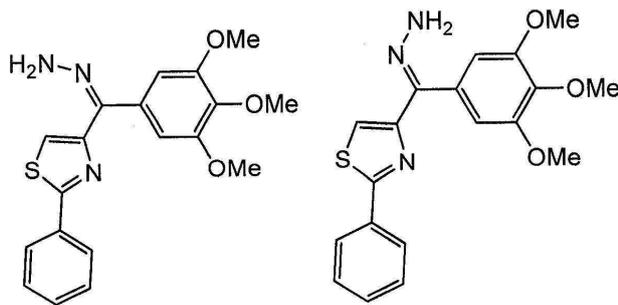
(2c-트란스)

[0207]

[0208] (Z)-3-(2-페닐티아졸-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크로니트릴 (2c-트란스). 0°C 와 Ar₂ 하에서, 0.4 mL 의 2.5 N *n*-BuLi 헥산 용액에 177 mg(1 mmol)의 디에틸 시아노메틸포스포네이트를 함유한 5 mL THF 용액을 점적했다. 얼음 중탕을 제거한 다음, 혼합물을 25°C 에서 40 분 동안 교반했다. 200 mg(0.56 mmol)의 1h 을 함유한 10 mL THF 용액을 0°C 에서 점적한 다음, 얻어진 혼합물을 KT 에서 1 시간 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로써 처리했다. 전형적인 마무리 작업 후, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/초산 에틸)를 통해 화합물 2c-트란스(83 mg) 및 2c-시스(76 mg)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.99 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 6.74 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 401.1 (M + Na)⁺.

[0209] (E)-3-(2-페닐티아졸-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크로니트릴(2c-시스). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.05 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 4 H), 6.66 (s, 2 H), 5.64 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.86 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 401.1 (M + Na)⁺.

[0210] (Z)-4-(히드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸(2d-시스) 및 (E)-4-(히드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸(2d-트란스)의 합성 [제 3 도]



(2d-시스)

(2d-트란스)

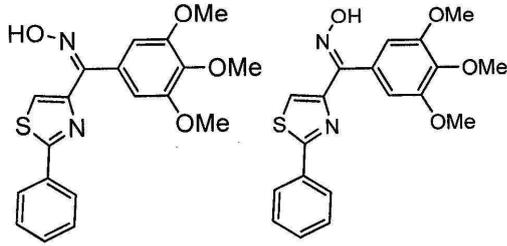
[0211]

[0212] (Z)-4-(히드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸(2d-시스). 1h (230 mg, 0.65 mmol)를 함유한 3 mL CH₂Cl₂ 과 3 mL 에탄올을 혼합물에 히드라진 수화물(2 mL)을 첨가했다. 다음, 얻어진 혼합물을 밤새 환류했다. 반응 완료 후, 잔류물을 실리카 겔에 흡수시키고 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 2d-시스(80 mg) 및 2d-트란스(56 mg)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 5 H), 7.33 (s, 1 H), 6.82 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 370.1 (M + H)⁺.

[0213] (E)-4-(히드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸(2d-트란스). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 3 H), 6.95 (s, 1 H), 6.65 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87

(s, 6 H). MS (ESI) m/z 370.1 (M + H)⁺.

[0214] (*Z*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심(2e-시스) 및 (*E*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (2e-트랜스)의 합성 [제 3 도]



(2e-시스)

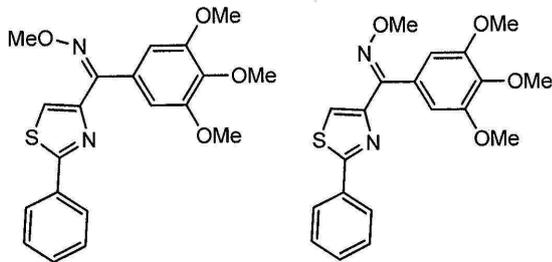
(2e-트랜스)

[0215]

[0216] (*Z*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (2e-시스) 1h(210 mg, 0.59 mmol)와 10 mL 에탄올의 현탁액에, 히드록실아민 염산(127 mg, 1.83 mmol)의 수용액(2 mL)을 첨가했다. 다음 얻어진 반응 혼합물에 2 mL 의 1 N NaOH 를 첨가하고, 그 혼합물을 55°C 에서 3 시간 교반했다. 반응 완료 후, 잔류물을 실리카 겔에 흡수시키고 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 2e-시스(85 mg) 및 2e-트랜스(50 mg)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.91-7.89 (m, 2 H), 7.50-7.44 (br, 3 H), 6.85 (s, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 3.70 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 393.1 (M + Na)⁺; 368.9 (M - H)⁻.

[0217] (*E*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 2e-트랜스). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1 H), 7.92-7.89 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.51-7.49 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 393.1 (M + Na)⁺; 368.9 (M - H)⁻.

[0218] (*Z*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 *O*-메틸 옥심(2f-시스) 및 (*E*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 *O*-메틸 옥심(2f-트랜스)의 합성 [제 3 도]



(2f-cis)

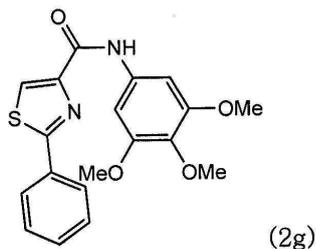
(2f-trans)

[0219]

[0220] (*Z*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 *O*-메틸 옥심(2f-시스). 1h(110 mg, 0.59 mmol)를 함유하는 10 mL 피리딘 현탁액에, *O*-메틸히드록실아민 염산(52 mg, 0.63 mmol)을 첨가한 다음, 얻어진 혼합물을 60 °C 에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 1 N HCl 용액으로 급냉시킨 다음 초산에틸로 추출하여 MgSO₄ 로써 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 2f-시스(41 mg) 및 2f-트랜스(33 mg)를 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1 H), 7.96-7.94 (m, 2 H), 7.45-7.44 (m, 3 H), 6.94 (s, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 3.91 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 407.2 (M + Na)⁺.

[0221] (*E*)-(2-Phenyl 티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 *O*-메틸 옥심(2f-트랜스). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 2 H), 7.44-7.43 (m, 3 H), 7.28 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.91 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 407.0 (M + Na)⁺.

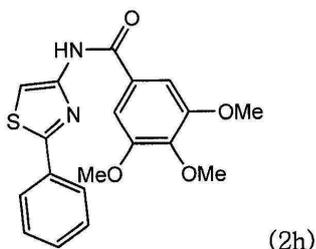
[0222] 2-페닐-*N*-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸-4-카르복사미드(2g)의 합성 [제 3 도]



[0223]

[0224] 2-페닐-*N*-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸-4-카르복사미드(2g). 2e-시스(21 mg, 0.06 mmol)를 함유하는 5 mL CH₂Cl₂ 에, 염화 *p*-톨루엔술포닐(23 mg, 0.12 mmol) 및 NaH(5 mg, 60% 경질 광유)를 첨가했다. 다음 얻어진 반응 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 잔류물을 실리카 겔에 흡수시키고 Al₂O₃ 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2g (15 mg)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.52-7.50 (m, 3 H), 7.07 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 371.1 (M + H)⁺.

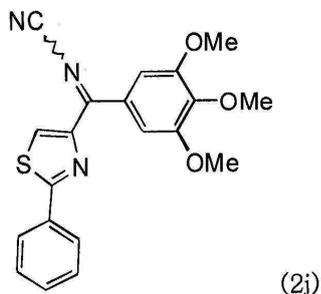
[0225] 3,4,5-트리메톡시-*N*-(2-페닐티아졸-4-일)벤즈아미드(2h)의 합성 [제 3 도]



[0226]

[0227] 3,4,5-트리메톡시-*N*-(2-페닐티아졸-4-일)벤즈아미드(2h). 2e-트랜스(26 mg, 0.07 mmol)를 함유하는 5 mL CH₂Cl₂ 용액에, 염화 *p*-톨루엔술포닐(27 mg, 0.14 mmol) 및 NaH(5 mg, 60% 경질 광유)을 첨가했다. 다음 얻어진 반응 혼합물을 20 분 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 잔류물을 실리카 겔에 흡수시키고 Al₂O₃ 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2h (15 mg)를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.48-7.46 (m, 3 H), 7.18 (s, 2 H), 3.97 (s, 6 H), 3.94 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 393.1 (M + Na)⁺.

[0228] *N*-((2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸린)시안아미드 (2j)의 합성 [제 3 도]

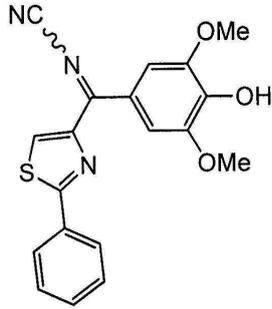


[0229]

[0230] *N*-((2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸린)시안아미드 (2j). 100 mg 의 1h (0.28 mmol, 1 당량)를 10 mL 염화 메틸렌에 용해했다. 0°C 에서 사염화 티탄의 염화 메틸렌(1.0 N, 0.7 mL, 2.5 당량) 용액을 점적한 다음, 30 분 동안 교반했다. 비스-트리메틸실릴카보디이미드(2.4 당량)를 함유하는 2mL 염화 메틸렌을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 공기와 수분으로부터 보호한 상태에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 얼음-물 혼합물로 처리한 다음 염화 메틸렌으로 추출했다. 유기 상을 황산 마그네슘 위에서 건조한 다음 셀라이트로 여과하고 농축하여 얻은 아세트페논 시아노이민 조생성물을 플래시 컬럼에서 정제하여 3:7 비율의 이성질체를 수득했다. ¹H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br, 0.3 H), 8.63 (s, 0.7 H), 8.09-8.07 (m, 1.4 H), 7.99 (br, 0.6 H), 7.58-7.56 (br, 3 H), 7.26 (s, 1.4 H), 7.18 (s, 0.6 H), 3.84, 3.83 (s, s, 6 H), 3.82 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 402.1 (M + Na)⁺.

[0231] *N*-((4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메틸린)시안아미드의 합성 (32).

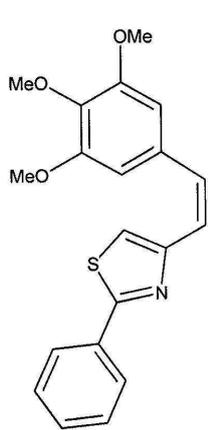


(32)

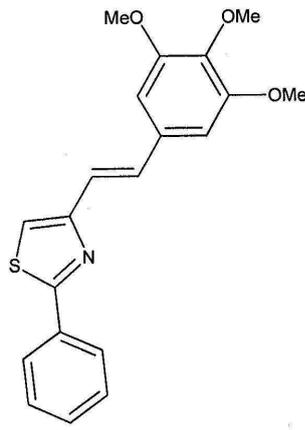
[0232]

[0233] *N*-((4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메틸린)시안아미드(32)는 2j 합성의 부산물로 수득했다. ¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 7.92 (s, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 6.02 (s, 1 H), 3.99 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 364.1(M + H)⁺.

[0234] (*Z*)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시스티릴)티아졸 (3a) 및 (*E*)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시스티릴)티아졸 (3b)의 합성 [제 4 도]



(3a)



(3b)

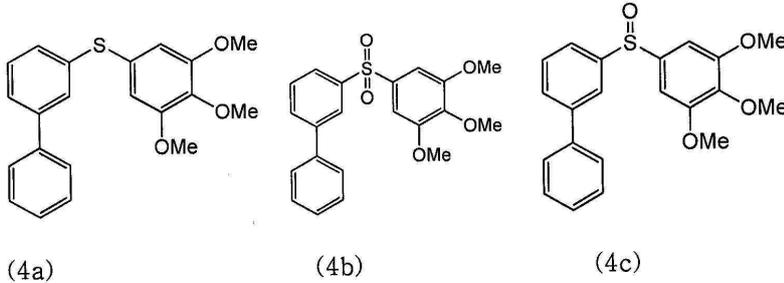
[0235]

[0236] (*Z*)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시스티릴)티아졸 (3a). 트리페닐포스필(3.41 g, 13 mmol)을 5-(브로모메틸)-1,2,3-트리메톡시벤젠(2.61 g, 10 mmol)을 함유하는 건조 THF(30 mL)에 첨가했다. 얻어진 혼합물을 6 시간 동안 교반하면서 환류했다. 얻어진 백색 고형물을 여과한 다음 에테르/헥산으로 세척하여, 생성물인 브롬화 3,4,5-트리메톡시벤질트리페닐포스포늄을 96.4%의 수율로 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.73, 7.65-7.61 (m, 15 H), 6.44 (d, 2 H, $J = 1.5$ Hz), 5.37 (d, 2 H, $J = 14$ Hz), 3.76 (s, 3 H), 3.51 (d, 6 H); MS (ESI) m/z 443.1 (M - Br)⁺. -78 °C 에서, *n*-BuLi(0.42 mL, 2.5 N 헥산 용액)를 브롬화(500 mg, 0.96 mmol) 3,4,5-트리메톡시벤질트리페닐포스포늄을 함유하는 10 mL THF 에 첨가했다. RT 에서 2 시간 교반 후, 알데히드 42b(109 mg, 0.58 mmol)을 함유하는 3 mL THF 를 넣고 30 분 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물은 포화 NH_4Cl 로 용액으로 처리했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로써 처리했다. 전형적인 마무리 작업 후, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/초산 에틸)를 통해 화합물 3a(57 mg) 및 3b(99 mg)를 각각 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.89 (m, 2 H), 7.42-7.40 (m, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.66 (s, 1 H),

3.87 (s, 6 H), 3.75 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 376.1 (M + Na)⁺.

[0237] (E)-2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시스티릴)티아졸 (3b). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.01 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H, *J* = 16 Hz), 7.47-7.44 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H, *J* = 16 Hz), 6.79 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 354.1 (M + H)⁺.

[0238] 비페닐-3-일(3,4,5-트리메톡시페닐)술포닐비페닐 (4b) 및 3-(3,4,5-트리메톡시페닐술포닐)비페닐 (4c)의 합성 [제 4 도]



[0239] S-비페닐-3-일 O-에틸 카보노디티오에이트(52a). 1 당량의 비페닐-3-아민(1 g, 5.92 mmol)을 함유하는 수용액(7.3 mL)에, 0°C 에서 진한 염산(1 mL)를 첨가했다. 1.1 당량의 아질산 나트륨(450 mg, 6.5 mmol)을 함유하는 찬 수용액(3 mL)을 천천히 첨가한 다음, 15 분 동안 교반했다. 찬 디아조늄 용액을 1.3 당량의 크산틸산 칼륨 에틸(1.16 g, 1.3 mmol)을 함유하는 수용액(1.3 mL)에 45 °C 에서 천천히 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 45 °C 에서 천천히 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 45 °C 에서 30 분 더 교반한 다음 RT 로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 합쳐서 1 N NaOH 용액(100 mL), 물(3 x 50 mL), 염수(50 mL)로 세척한 다음, MgSO₄ 에서 건조시키고, 여과 그리고 감압 하의 증발을 수행했다. 얻어진 조생성물 크산테이트 52a 를 더 이상의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용했다. MS (ESI) m/z 275.0 (M + H)⁺.

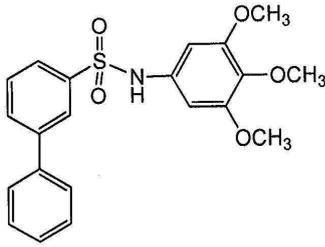
[0241] 비페닐-3-일(3,4,5-트리메톡시페닐)술포닐 (4a). 52a(1.1 g, 조화합물)를 함유하는 에탄올(8 mL) 용액에, 수산화 칼륨(2.1 g, 12 mL)을 첨가한 다음 밤새 가열하여 환류시켰다. 얻어진 용액을 RT 로 냉각시킨 다음 에탄올은 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물은 물에 용해한 다음 디에틸 에테르(10 mL)로 세척했다. 수용액층을 2 N HCl 로 산성화시킨 다음 디에틸 에테르(3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 추출물은 물(50 mL)과 염수(50 mL)로 세척한 다음 MgSO₄ 위에서 건조, 여과 그리고 감압 하에서의 증발을 수행하여 비페닐-3-티올의 조생성물(전체, 3 단계) 0.85 g(77.3 %)을 수득했다. 자석식으로 교반되는 둥근 바닥 플라스크에 0.1 g(1.04 mmol)의 tert-부톡시드 나트륨 및 83 mg 의 요드화 구리(0.43 mmol)를 넣었다. 반응 용기를 밀봉한 다음, 0.13 g(0.71 mmol)의 4-메톡시벤젠 티올 및 0.19 g(0.65 mmol)의 5-이오도-1,2,3-트리메톡시벤젠을 함유하는 3.0 mL 의 톨루엔을 격막을 통해 주입했다. 얻어진 반응 혼합물을 밤새 110°C 에서 가열했다. 플래시 크로마토그래피로 정제를 수행했으며, 비결정성 고형물을 수득했다(40% 수율). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.52 (m, 3 H), 7.44-7.41 (m, 3 H), 7.37-7.33 (m, 2 H), 7.23 (s, br, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 353.2 (M + H)⁺.

[0242] 3-(3,4,5-트리메톡시페닐술포닐)비페닐 (4b). 60 mg(0.17 mmol)의 화합물 4a 및 5 mL 의 이염화메탄 용액에, 2 당량의 m-CPBA 를 3 시간에 걸쳐 매우 천천히 첨가했다. 박층 크로마토그래피를 이용하여 술포사이드 형성을 추적했다. 플래시 크로마토그래피 컬럼에서 정제를 수행했으며, 비결정성 분말의 (4b)를 수득했다(73% 수율). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.59-7.56 (m, 3 H), 7.49-7.39 (m, 3 H), 7.19 (s, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 3.87 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 385.0 (M + Na)⁺.

[0243] 3-(3,4,5-트리메톡시페닐술포닐)비페닐 (4c). 0°C 에서, 500 mg(1.42 mmol)의 화합물(4a) 및 5 mL 의 이염화메탄 용액에 1 당량의 m-CPBA 를 3 시간에 걸쳐 매우 천천히 첨가했다. 박층 크로마토그래피를 이용하여 술포사이드 형성을 추적했다. 플래시 크로마토그래피 컬럼에서 정제를 수행했으며, 비결정성 분말의 (4c)를 수득했다(87 % 수율). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (br, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.62-7.60 (m, 3 H), 7.58-7.40 (m, 4

H), 6.94 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.74 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 369.1 (M + H)⁺.

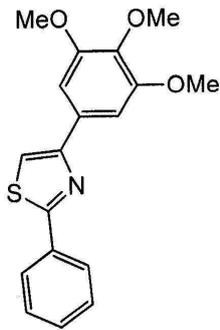
[0244] ***N*-(3,4,5-트리메톡시페닐)비페닐-3-술폰아미드 (4d)의 합성 [제 4 도]**



[0245]

[0246] ***N*-(3,4,5-트리메톡시페닐)비페닐-3-술폰아미드(4d)**. 65 mg 의 염화 비페닐-3-술폰닐(0.25 mmol), 44 mg 의 3,4,5-트리메톡시아닐린(0.24 mmol) 및 0.3 mmol 의 트리메틸아민을 함유하는 5 mL DMF 혼합물을 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 물로 처리한 다음 초산 에틸로 추출했다. 전형적인 마무리 작업 후, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/초산 에틸)를 통해 88 mg 의 화합물(4d)를 수득했다(91.7%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (t, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.81-7.74 (m, 2 H), 7.57-7.40 (m, 6 H), 6.33 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 422.1 (M + Na)⁺.

[0247] **2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸(2i) [제 4 도]**



[0248]

[0249] **2-페닐-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸(2i)**. 브롬(160 mg, 1 mmol)을 1-(3,4,5-트리메톡시페닐)에타논(210 mg, 1 mmol)을 함유하는 에탄올(30 mL)의 교반된 용액에 점점하였으며, 얻어진 용액을 0°C 에서 1 시간 동안 교반한 뒤 물에 부어서 침전물을 형성했다. 이것을 에탄올로부터 재결정화하여 브로모아세토페논(70%)을 얻어 다음 단계에 직접 사용했다. 브로모아세토페논(288 mg, 1 mmol) 및 벤조티오아미드(137 mg, 1 mmol)의 에탄올 혼합물을 1 시간 동안 환류했다. 얻어진 반응 혼합물은 진공에서 농축시킨 다음 플래시 컬럼에서 정제하여 2i(167 mg, 51.1%)를 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (m, 2 H), 7.48-7.44 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 3.97 (s, 6 H), 3.89 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 350.1 (M + Na)⁺.

[0250] **실례 3**

[0251] **다른 "A" 고리 및/또는 치환의 "A" 고리를 갖는 메톡시 벤조일 티아졸 화합물들의 합성**

[0252] 본 발명의 화합물들은 벤조일 또는 인돌일과 같이 다른 치환 또는 비치환된 A 고리를 소유한다. 이러한 화합물들을 제 5 도 및 제 6 도에 따라 합성했다.

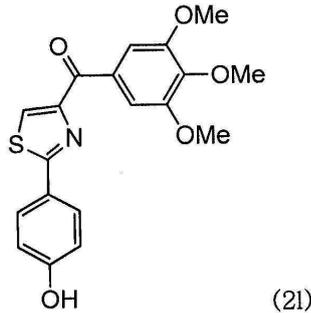
[0253] 히드록실 및 아미노메틸을 페닐 A-고리의 *para*-위치에서 개입시켰으며 또한 페닐을 5-인돌일 및 2-인돌일 고리로써 교체했다. 와인렛 아미드인 57a, 61a, 65a 및 67a 는 아릴 니트릴을 출발 물질로 사용하여 제 5 도에 제시된 절차에 의하여 제조했다. 2-시아노-인돌 60a 는 표준 절차에 따라 제조했다 (Pletnev, A. A.; Tian, Q.; Larock, R. C., 니트릴의 카보필라레이션: 알킨의 Pd-촉매 고리 짓기에 의한 2,3-디아릴엔데논 및 다고리 방향족 케톤의 합성 그리고 2-이오도아레네니트릴에 의한 두고리 알켄의 합성. *J Org Chem* 2002, 67, (26), 9276-87. 여기에 참조 문헌으로 전문이 포함됨). 제조 시 히드록실(TBDMSC1), 인돌일(PhSO₂Cl) 및 아미노(Boc₂O) 기들의 보호가 사용되었다. TBDMS 의 탈보호화 및 티아졸린 (58a)에서 티아졸(21)로의 산화는 TBAF/THF 용액을 사

용하여 한 단계로 이루어졌다. 이 티아졸린-티아졸 산화는, 티아졸린 와인랩 아마이드와 그리냐르 시약의 반응에서 자발적으로 발생했다. 인돌 화합물 **62a** 및 **66a** 의 제조에서도 동일한 현상이 관찰되었다.

[0254] 화합물 **62a** 는 3,4,5-트리메톡시페닐리튬과의 반응 후 더 이상의 산화가 필요 없이 순수한 티아졸 화합물로 분리되었다. 화합물 **66a** 는 뜨거운 NaOH 에탄올 용액에서 페닐술포닐 기를 제거하여 수득했다. **21** 및 **2r** A 고리에 위치한 *para*-OH 및 NH₂ 는 와인랩 아마이드 **58a** 및 **68a** 로부터 유사한 그리냐르 반응에 의해 얻었다. 화합물 **2r** 은 HCHO/NaBH₃CN 조건 하에서 NaH/MeI 조건과 디메틸 아민 **2u** 를 사용하여, HCl 염(**2r-HCl**) 및 모노메틸 아민의 HCl 염인 **2s-HCl** 로 더욱 변환되었다.

[0255] **치환된 A 고리:**

[0256] (2-(4-히드록시페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(**21**)의 합성 [제 5 도]



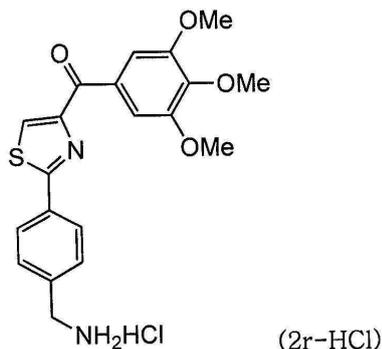
[0257]

[0258] (*R*)-2-(4-히드록시페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디히드로티아졸-4-카복스아미드 (**57a**)는 **38d** 에 사용된 방법과 동일한 방법을 사용하여 합성했다. 정량적 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.84 (br, 1 H), 6.73 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 5.64 (t, br, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 289.0 (M + Na)⁺, 264.9 (M - H)⁻.

[0259] (*R*)-(2-(4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-4,5-디히드로티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(**58a**)은 (**35a**)에 사용하여 합성했다-실례 1 참고. 67.0% 수율. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 7.61 (s, 2 H), 6.83 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 5.95 (dd, 1 H, *J* = 8.1 Hz, 9.0 Hz), 4.09, (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 11.1 Hz), 3.95 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H), 3.55 (dd, 1 H, *J* = 9.3 Hz, 11.1 Hz), 0.97 (s, 9 H), 0.19 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 510.4 (M + Na)⁺, 486.0 (M - H)⁻.

[0260] (2-(4-히드록시페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**21**). 0°C 에서, **58a**(0.2 mmol)의 5 mL CH₂Cl₂ 용액에 불화 테트라부틸 암모늄의 THF(1 N, 0.6 mmol) 용액을 첨가한 다음, TLC 추적에 의해 반응이 끝날 때까지 약 14 시간 동안 RT 에서 교반을 수행했다. 67.0% 수율. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H, *J* = 8.50 Hz), 7.62 (s, 2 H), 6.91 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 3.86 (s, 6 H), 3.79 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 394.1 (M + Na)⁺, 369.9 (M - H)⁻.

[0261] (2-(4-(아미노메틸)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산(**2r** 또는 **2r-HCl**) [제 5 도]



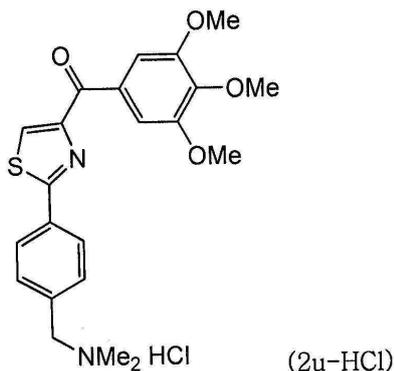
[0262]

[0263] (*R*)-*tert*-부틸 4-(4-(메톡시(메틸)카르바모일)-4,5-디히드로티아졸-2-일)벤질 카르바메이트(67a). 4-(아미노메틸)벤조니트릴(25.09 g, 0.149 mol) 및 *L*-시스테인(18.1 g, 0.149 mol)을 500 mL 의 MeOH 와 pH 6.4 완충 용액 (1:1)에 현탁시킨 다음 RT 에서 3 일 동안 교반했다. 이 혼합물에 트리에틸아민(30 mL)을 첨가한 다음, 얻어진 혼합물에 Boc₂O (68 g, 0.31mol)를 첨가하여 2 시간 동안 교반했다. 용매들을 제거한 다음 여과하여 백색 고형물 (*R*)-2-(4-((*tert*-부톡시카보닐아미노)메틸)페닐)-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산을 수득했다(38.4 g, 76.8 %). 화합물 67a 을 38d 에 사용한 결과 같은 방법에 따라 이 산으로부터 수득했다. 수율: 84.4 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.77 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 7.27 - 7.26 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (s, 1 H), 5.62 (br, 1 H), 4.87 (br, 1 H), 4.30 (br, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.78 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.4 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H). MS (ESI) *m/z* 402.1(M + Na)⁺, 378.0 (M - H)⁻.

[0264] *tert*-부틸 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)티아졸-2-일)벤질카바메이트 (68a). 67a(2.5 mmol), CBrCl₃(3.2 mmol) 및 DBU(5.0 mmol)의 CH₂Cl₂ (20 mL) 혼합물을 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 실리카 겔에 흡수시킨 다음 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체인 티아졸 와인랩 아마이드를 수득했다. 브롬화 (3,4,5-트리메톡시페닐)마그네슘(0.5 M, 5.5 mL)의 THF 용액에, 중간체인 티아졸 와인랩 아마이드(1.83 mmol)를 함유하는 10 mL THF 용액을 0°C 에서 첨가한 다음 30 분 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉시킨 다음 에틸에테르로 추출하여 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물을 연황색 고형물로 수득했다(32.3 %). ¹H NMR (300M, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.78 (s, 2 H), 7.39 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.27 - 7.26 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (s, 1 H), 4.93 (br, 1 H), 4.37 (br, d, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H), 1.47 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 507.1(M + Na)⁺.

[0265] (2-(4-(아미노메틸)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 (2r 또는 2r-HCl). 0°C 에서, 68a(200 mg)의 10 mL CH₂Cl₂ 용액에, HCl 의 1,4-디옥산(4 N, 2 mL) 용액을 첨가한 다음 4 시간 동안 RT 에서 교반했다. 얻어진 침전물(2r)을 여과하여 디에틸 에테르로써 세척했다. 수율: 81.3%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1 H), 8.38 (br, 3 H), 8.10 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz), 7.62 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 385.1 (M + H)⁺.

[0266] (2-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 (2u 또는 2u-HCl) [제 5 도]

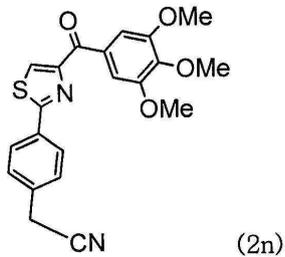


[0267] *tert*-부틸 메틸(4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)티아졸-2-일)벤질)카바메이트 (71a). 0°C 에서 화합물 68a(100 mg, 0.2 mmol)의 5 mL DMF 용액에, 수소화나트륨(10 mg, 0.2 mmol), 그리고 요드화메탄(77 mg, 0.4 mmol)을 차례로 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반했다. 그 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급냉시키고, 초산 에틸로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물 71a 를 수득했다. 수율: 61.3%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1 H), 8.02 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.82 (s, 2 H), 7.36 (br, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H), 2.90 (d, br, 3 H), 1.50 (s, 9 H). MS (ESI) *m/z* 521.2 (M + Na)⁺, 496.9 (M - H)⁻.

[0269] (2-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산(2s 또는 2s-HCl). 0°C 에서, 71a (60 mg)의 5 mL CH₂Cl₂ 용액에, HCl 의 1,4-디옥산(4 N, 2 mL) 용액을 첨가한 다음, RT 에서 밤새 교반했다. 얻어진 침전물(2s-HCl)을 여과하여 디에틸 에테르로 세척했다. 수율: 81.3%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 7.74 (s, 2 H), 7.72 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.15 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 2.61 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 399.1 (M + H)⁺.

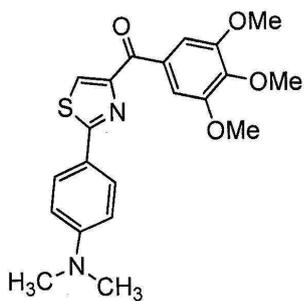
[0270] (2-(4-((디메틸아미노)메틸)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산(2u 또는 2u-HCl). 2r(53 mg, 0.14 mmol)의 5 mL CH₂Cl₂ 용액에 포름알데히드 용액(37% 수용액, 340 mg, 4.2 mmol) 및 시아노보로하이드라이드 나트륨(34 mg, 0.55 mmol)을 첨가한 다음, 얻어진 반응 혼합물을 실리카 겔에 흡수시키고 자유 염기는 플래시 컬럼(41 mg, 70.9%) 이후에 정제했다. 0°C 에서, 자유 염기(41 mg)를 함유하는 5 mL CH₂Cl₂ 용액에, HCl 의 1, 4-디옥산(4 N, 2 mL) 용액을 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반했다. 얻어진 침전물(2u)을 여과하여 디에틸 에테르로 세척했다. 수율: 71.3%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13.0 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.82 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.75 (s, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.97 (s, 6 H), 2.83 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 413.1 (M + H)⁺.

[0271] 2-(4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)티아졸-2-일)페닐)아세토니트릴(2n)



[0272] 2-(4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)티아졸-2-일)페닐)아세토니트릴(2n)은 화합물 1h 에 사용한 것과 같은 방법으로 테레프탈로니트릴 및 시스테인으로부터 제조했다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.76 (s, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H), 3.83 (s, 2 H).

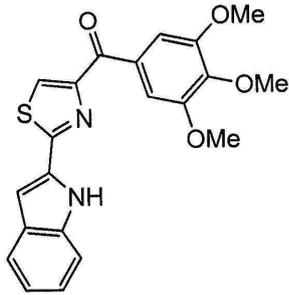
[0274] (2-(4-(디메틸아미노)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (2o)의 합성



[0275] (2-(4-(디메틸아미노)페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (2o)은 화합물 1h 에 사용한 것과 같은 방법으로 4-(디메틸아미노)벤조니트릴 및 시스테인으로부터 제조했다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1 H), 7.88 (d, 2 H), 7.80 (s, 2 H), 6.73 (d, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H), 3.05 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 421.1(M + Na)⁺.

[0277] 인돌일 A 고려:

[0278] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(62a)의 합성 [제 5 도]



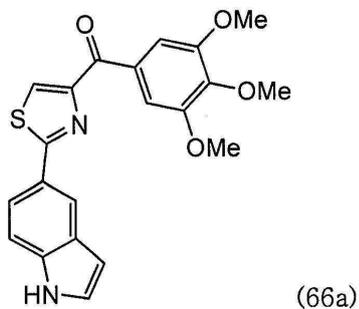
[0279]

[0280] 1*H*-인돌-2-카보니트릴(60a). 인돌-2-카르복실산(2.0 g, 12.4 mmol)을 함유하는 냉각된 60 mL 의 무수 Et₂O 용액에, 1.9 mL 의 SOCl₂(26 mmol)를 첨가했다. RT 에서 40 분 동안 교반한 다음, 에테르를 35 °C 이하의 온도와 감압 하에서 제거했다. 얻어진 염화 아실은 40 mL 의 무수 Et₂O 에 용해한 다음, 얻어진 용액을 액화 암모니아를 함유하는 잘 섞은 80 ml 의 Et₂O 용액에 즉시 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 RT 에서 24 시간 교반했다. 그 용매를 감압 하에서 증발시킨 후, 백색의 인돌-2-카복사미드를 50% 수용성 EtOH 로부터 재결정화하여 공기 중에서 건조시켰다. 다음 POCl₃ 에 용해하여 5 분 동안 가열 환류했다. 냉각시킨 용액을 부순 얼음에 붓고, 수용성 NH₄OH 에 첨가하여 염기성 pH 를 유지했다. 수용성 혼합물을 Et₂O 로 추출하여 얻은 추출물을 Na₂SO₄ 에서 건조시킨 다음 증발시켰다. 갈색의 인돌-2-카보니트릴 60a(인돌-2-카르복실산으로부터의 전체 수율은 63.3%)를 수득했다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br, s, 1 H), 7.68 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.43-7.34 (m, 2 H), 7.24-7.21 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 144.0 (M + H)⁺, 140.8 (M - H)⁻.

[0281] (*R*)-2-(1*H*-인돌-2-일)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디히드로티아졸-4-카복사미드(61a)는 38d 에 사용한 것과 같은 방법을 사용하여 합성했다. 67.1% 수율. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, br, 1 H), 7.64 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.36-7.24 (m, 2 H), 7.12 (dt, 1 H, *J* = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 5.60 (t, br, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 3.86 (s, 3 H), 3.78 (t, 1 H, *J* = 10.2 Hz), 3.58 (dd, 1 H, *J* = 9.0 Hz, 10.2 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 312.1 (M + Na)⁺, 287.9 (M - H)⁻.

[0282] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(62a)은 35a 에 사용한 것과 같은 방법을 사용하여 61a 로부터 합성했다. 45.8% 수율. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.46 (s, 2 H), 7.42 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.16 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 417.1 (M + Na)⁺, 392.9 (M - H)⁻.

[0283] (2-(1*H*-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(66a)의 합성 [제 5 도]



[0284]

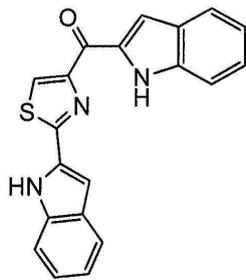
[0285] (*R*)-2-(1-(페닐술포닐)-1*H*-인돌-5-일)-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 (64a). (*R*)-2-(1*H*-인돌-5-일)-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 63a 는 42a 에 사용한 것과 같은 방법을 사용하여 1*H*-인돌-5-카르보니트릴로부터 합성했으며 추가의 정제 없이 사용했다. 0°C 에서 63a (1 mmol) 및 황산 테트라부틸암모늄 수소 (0.15 mmol)의 톨루엔 (10 mL) 용액을 강력히 교반하면서, 50% 수용성 수산화 나트륨(10 mL) 및 염화 술포닐 (2 mmol)을 첨가했다. 얻어진 용액을 RT 에서 6 시간 교반했다. 다음 1 N HCl 을 첨가하여 혼합물을 pH=2 로 산성화시키고,

CH₂Cl₂ 로 추출하여 얻은 유기층을 분리하여 (MgSO₄)로 건조시켰다; 다음 건조해질 때까지 증발시켜 **64a** 를 수득했으며, 이는 더 이상의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0286] (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌-5-일)-4,5-디히드로티아졸-4-카복사미드(**65a**)는 **38d** 에 사용한 것과 같은 방법으로 **64a** 로부터 제조했다. 57.1% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (m, 2 H), 7.77 (m, 3 H), 7.51 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 7.46 (t, 1 H), 7.35 (t, 1H), 6.61 (d, 1 H), 5.58 (br, t, 1 H) 3.82 (s, 3 H), 3.73 (t, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 452.1 (M + Na)⁺.

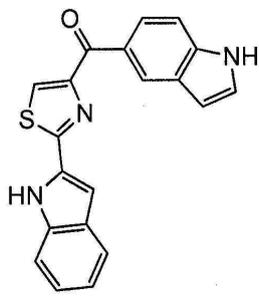
[0287] (2-(1*H*-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(**66a**). -78 °C 하에서, *n*-BuLi(1.6 M, 1.7 mL)을 함유한 8 mL THF 용액에, 3,4,5-트리메톡시브로모벤젠(2.47 mmol)을 함유한 3 mL THF 용액을 첨가했다. 얻어진 포함물을 2 시간 교반한 다음, 와인랩 아마이드 **65a**(1.24 mmol)의 3 mL THF 용액을 넣었다. 그 온도가 RT 까지 상승하도록 둔 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉시키고 에틸 에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거한 다음 얻어진 조생생물을 1 N NaOH 의 5 mL 에탄올 용액에서 환류하여 탈보호화된 화합물 **66a** 를 수득하여 이를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수 화합물을 연백색 고형물로 수득했다(36.3 %). ¹H NMR (300M, CDCl₃) δ 8.36 (br, s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.92, 7.89 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 2.7 Hz), 7.46 (d, 1 H,)7.62 (s, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 7.29 (t, 1 H, *J* = 2.7 Hz), 6.64 (br, 1 H), 3.97 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 417.1(M + Na)⁺, 392.9 (M - H)⁻.

[0288] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-2-일)메타논(**8**)의 합성.



[0289] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-2-일)메타논(**8**)은 화합물 **1h** 에 사용한 것과 유사한 방법으로 2-(1*H*-인돌-2-일)-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 및 시스테인으로부터 제조했다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.72 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 366.1(M + Na)⁺, 341.9 (M - H)⁻.

[0291] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-5-일)메타논(**21**)의 합성.



[0292] (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(1*H*-인돌-5-일)메타논(**21**)은 화합물 **1h** 에 사용한 것과 유사한 방법으로 2-(1*H*-인돌-2-일)-4,5-디히드로티아졸-4-카르복실산 및 시스테인으로부터 제조했다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.53-7.49 (m, 2 H), 7.41 (t, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.21-7.18 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 366.1(M +

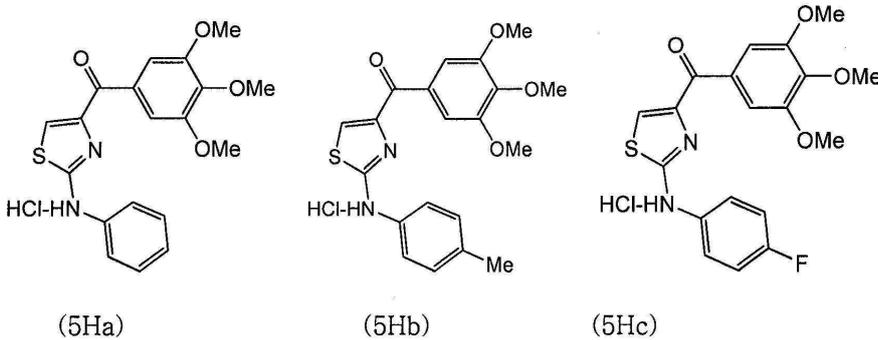
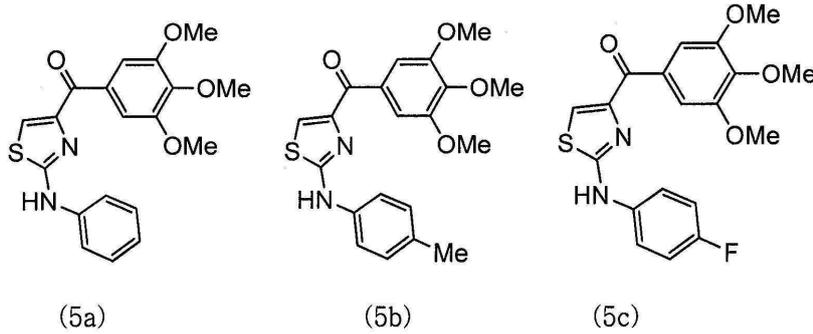
Na^+ , 341.9 (M - H)⁻.

[0294] **실례 4**

[0295] **질소 링커(X=NH)를 가진 본 발명의 화합물들의 합성**

[0296] 생체이용율의 향상을 위해, NH 링커를 A 페닐과 B 티아졸 고리 사이에 개입시켰다. 이러한 새 계열의 화합물들은 제 6 도에 나와 있는 바와 같이 합성했다. 65°C 및 에탄올 하에서 3-브로모-2-옥소프로파노산 에틸 에스터와 아릴티오우레아의 반응은 2-(아릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 **73a-c** 를 높은 수율로 생성시켰다. 이 산들을 와인랩 아마이드들 **74a-c** 로 전환시킨 다음 3,4,5-트리메톡시페닐리튬과 반응시켜 아닐린이 연결된 자유 염기 **5a-c** 를 수득했으며, 이는 HCl 염 **5Ha-c** 로 전환시킬 수 있다.

[0297] (2-(페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은 유도체(5a-c) 및 이들의 HCl 염의 합성 [제 6 도]



[0298]

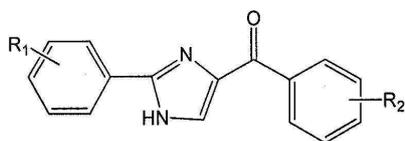
[0299] **2-(아릴아미노) 티아졸-4-카르복실산(37a-c) 합성의 일반적인 절차.** *N*-아릴 티오우레아(0.01 mol) 및 에틸브로모피루베이트(0.011 mol)을 3 mL 에탄올에 용해시킨 다음 2 시간 동안 환류를 유지했다. 반응을 냉각시켜, 결정성의 에틸 2-(치환된 페닐아미노)티아졸-4-카르복실레이트를 여과로 수집한 다음 에탄올로 세척했다. 에틸 에스터들의 혼합물을 NaOH-에탄올 용액으로 환류하여, 최종 화합물인 **73a-c** 를 수득했으며 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[0300] *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(아릴아미노)티아졸-4-카복사미드들(**74a-c**)은 **38d** 에 사용한 것과 같은 방법으로 합성했다 (실례 1, 제 2 도 참조).

[0301] *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(페닐아미노)티아졸-4-카복사미드(**74a**). 90.2% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 2 H), 7.38 (br, 1 H), 7.36-7.33 (m, br, 4 H), 7.09 (t, br, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 286.0 (M + Na)⁺.

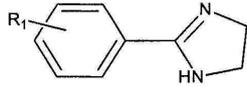
[0302] *N*-메톡시-*N*-메틸-2-(*p*-톨일아미노)티아졸-4-카복사미드(**74b**). 93.3% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1 H), 7.31 (br, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 278.0 (M + H)⁺.

- [0303] 2-(4-플루오로페닐아미노)-*N*-메톡시-*N*-메틸티아졸-4-카복스아미드(74c). 89.7% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.07-7.04 (m, 6 H), 3.76 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 282.0 (M + Na)⁺, 280.8 (M - H)⁻.
- [0304] (2-(아릴아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논들(5a-c) 합성의 일반적인 절차. -78°C 및 Ar₂ 의 보호 하에서 5-브로모-1,2,3-트리메톡시벤젠(1.235 g, 5.0 mmol)을 함유한 30 mL THF 용액에, *n*-BuLi 의 핵산 (2.5 N, 2.4 mL, 6 mmol)을 넣은 다음 10 분 동안 교반했다. 와인렛 아마이드 74a-c(1 mmol)를 함유한 10 mL THF 를 리튬 제제에 첨가한 다음 RT 에서 2 시간 동안 교반을 계속했다: 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 냉각시킨 다음 에틸 에테르로 추출하여 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 얻은 조생성물을 컬럼 크로마토그 래피에 의해 정제시켜 순수한 화합물(5a-c)을 수득했다.
- [0305] (2-(페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (5a). 33.3% 수율. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.4 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.31 (t, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (t, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 3.83 (s, 6 H), 3.78 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 393.1 (M + H)⁺, 368.9 (M - H)⁻.
- [0306] (2-(*p*-톨일아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(5b). 40.6% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 7.30 (br, 1 H), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (s, 6 H), 2.34 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 385.1 (M + H)⁺, 382.9 (M - H)⁻.
- [0307] (2-(*p*-플루오로페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(5c). 39.6% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (br, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.45 (s, 2 H), 7.40-7.37 (q, 2 H, *J* = 4.5 Hz), 7.08-7.04 (t, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 389.3 (M + H)⁺, 386.9 (M - H)⁻.
- [0308] 염산염들(5Ha-c) 합성의 일반적인 절차. 0°C 에서 화합물 5a-c(0.1 mmol)를 함유하는 5 mL CH₂Cl₂ 용액에, 1,4-다이옥산(4 N, 2 mL)의 HCl 용액을 첨가했으며, 밤새 RT 에서 생겼다. 침전물 5Ha-c 는 수집되었으며 디에틸 에테르로 세척했다.
- [0309] (2-(페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 염(5Ha). 91.6% 수율. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.9 (br, 1 H), 7.49-7.46 (m, 2 H), 7.42-7.40 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, br, 2 H), 7.11 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.92 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 389.1 (M + H)⁺.
- [0310] (2-(*p*-톨일아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 염(5Hb). 39.6% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.25 (m, br, 5 H), 7.12 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.92 (s, 6 H), 2.38 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 389.1 (M + H)⁺.
- [0311] (2-(*p*-플루오로페닐아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 염산 염(5Hc). 89.3% 수율. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.55 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72-7.69 (q, 2 H, *J* = 4.5 Hz), 7.50 (s, 2 H), 7.18-7.15 (t, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 4.30 (br, 1 H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 389.3 (M + H)⁺.
- [0312] **실례 5**
- [0313] **선택된 아릴-벤조일-이미다졸 화합물들의 합성**



[0314]

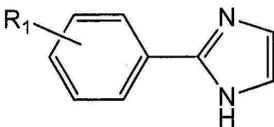
[0315] 2-아릴-4,5-디히드로-1H-이미다졸들 14b, 14c, 14x 의 제조 (제 7 도).



[0316]

[0317] 적절한 벤즈알데히드 8(b, c, x) (60 mmol)의 *t*-BuOH(300 mL) 용액에, 에틸렌디아민(66 mmol)을 첨가한 다음 RT 에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물에 탄산 칼륨(75 mmol)과 요드(180 mmol)를 차례로 첨가한 후 3 시간 동안 70°C 에서 교반을 계속했다. 아황산 나트륨(Na₂SO₃)을 첨가한 뒤 얻어진 혼합물을 클로로포름으로 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(클로로포름:메탄올 20:1)로 정제하여 백색의 고형물을 수득했다. 수율: 50-60%.

[0318] 2-아릴-1H-이미다졸의 제조 (9a-j, p, x; 제 7 도 및 제 8 도).



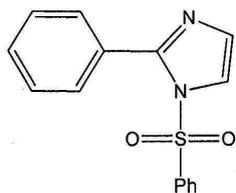
[0319]

[0320] 방법 A(제 7 도의 9b, 9x 에만 필수): 2-아릴-4,5-디히드로-1H-이미다졸 14b, x(35 mmol)의 DMSO(100 mL) 용액에, 탄산 칼륨(38.5 mmol) 및 디아세톡시이오도벤젠(38.5 mmol)을 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 어두운 곳에서 밤새 교반했다. 물을 첨가한 다음 이염화메탄으로 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산:초산에틸 3:2)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 30%-50%.

[0321] 방법 B(9c 에만 필수; 제 7 도): 2-아릴-4,5-디히드로-1H-이미다졸 14c(50 mmol)의 DMF (70 mL) 용액에, DBU (55 mmol) 및 CBrCl₃ (55 mmol)를 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 밤새 교반한 후 포화 NaHCO₃ (수용성) 용액을 첨가하고 나서 이염화메탄으로 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(클로로포름: 메탄올 50:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 7%.

[0322] 방법 C(9a, 9d-j, 9p 에 필수; 제 8 도): 0°C 에서 적절한 벤즈알데히드(8a, 8d-j, 8p) (100 mmol)의 에탄올 용액(350 mL)에, 40% 옥살데히드 수용액(12.8 mL, 110 mmol) 그리고 29% 수산화 암모늄 수용액(1000 mmol, 140 mL)을 각각 첨가했다. RT 에서 2-3 일 동안 교반한 후, 얻어진 반응 혼합물을 농축하고, 그 잔류물은 이염화메탄을 용리액으로 하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 제목의 화합물을 황색 분말로 수득했다. 수율: 20%- 40%.

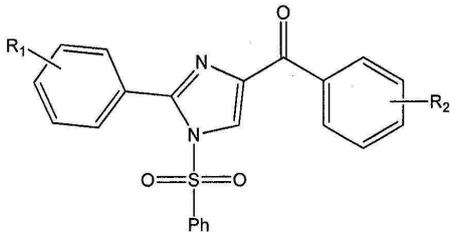
[0323] 2-아릴-1-(페닐술폴닐)-1H-이미다졸의 제조 (10a-j, p, x; 제 7 도 및 제 8 도).



[0324]

[0325] 0°C 에서 2-아릴-1H-이미다졸 9a-j, p, x (20 mmol)의 무수 THF (200 mL) 용액에, 수소화나트륨(광유의 60% 분산, 1.2 g, 30 mmol)을 첨가한 다음 30 분 동안 교반했다. 염화 벤젠술폴닐(2.82 mL, 22 mmol)을 첨가한 다음 얻어진 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 100 mL 의 포화 NaHCO₃(수용성) 용액(수용액)으로 희석한 다음, 반응 혼합물을 초산 에틸(500 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 2:1)로 정제하여 연한 고형물을 수득했다. 수율: 50%-70%.

[0326] 아릴(2-아릴-1-(페닐술폴닐)-1H-이미다졸-4-일)메탄은 (11aa-ai, ba, ca, cb, da, db, ea, eb, fa, fb, ga, gb, ha, hb, ia, ib, ja, jb, pa;제 7 도 및 제 8 도).



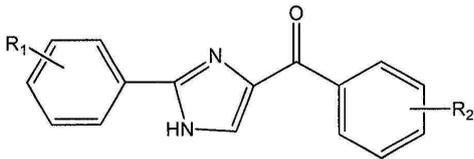
[0327]

[0328]

-78 °C 에서 2-아릴-1-(페닐술폰닐)-1H-이미다졸 (6.0 mmol) **10a-j, p, x** 의 무수 THF (30 mL) 용액에, 1.7M *tert*-부틸리튬을 함유한 펜탄 (5.3 mL, 9.0 mmol)을 첨가한 다음 10 분 동안 교반했다. 적절히 치환된 염화 벤조일 (7.2 mmol)을 -78°C 에서 첨가한 후 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 100 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸 (200 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 4:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 15%-40%.

[0329]

아릴(2-아릴-1H-이미다졸-4-일)메타논의 제조의 일반적 절차 (12aa-ai, ba, ca, cb, da, db, ea, eb, fa, fb, ga, gb, ha, hb, ia, ib, ja, jb, pa; 제 7 도 및 제 8 도).



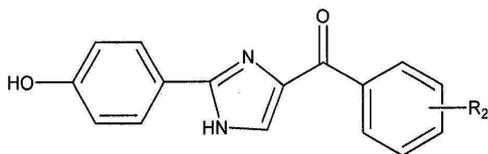
[0330]

[0331]

아릴(2-아릴-1-(페닐술폰닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논(2.0 mmol) **11aa-ai, ba, ca, cb, da, db, ea, eb, fa, fb, ga, gb, ha, hb, ia, ib, ja, jb, pa** 의 THF(20.0 mL) 용액에, 1.0M 불화 테트라부틸 암모늄(4.0 mmol)을 첨가한 뒤 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 50 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용성)으로 희석한 다음 초산 에틸 (100 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 3:1)로 정제하거나 물과 메탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 80-95%.

[0332]

(2-(4-히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일) (아릴)메타논의 제조(12ka, 12kb; 제 8 도).



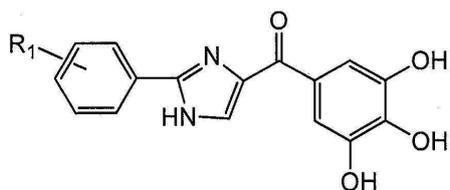
[0333]

[0334]

(2-(4-(벤질옥시)페닐)-1H-이미다졸-4-일)(아릴)메타논 **12ja** 또는 **12jb**(1 mmol)의 AcOH (20 mL) 용액에, 농축 HCl(2 mL)을 첨가한 다음 밤새 환류를 계속했다. 용매를 제거한 다음, 잔류물을 이염화메탄에서 재결정하여 제목의 화합물을 황색 고형물로 수득했다. 수율: 70-85%.

[0335]

(2-아릴-1H-이미다졸-4-일) (3,4,5-트리히드록시페닐)메타논의 제조 13ea, 13fa, 13ha (제 8 도).

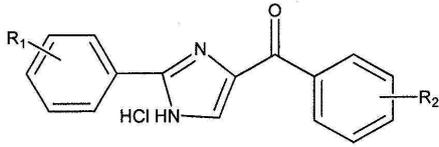


[0336]

[0337]

아릴(2-아릴-1H-이미다졸-4-일)메타논 **12ea, 12fa** 또는 **12ha** (0.5 mmol)의 CH₂Cl₂ (6.0 mL) 용액에, 1.0 M 의 BBr₃(2 mmol)을 함유한 CH₂Cl₂ 를 첨가한 뒤 RT 에서 한 시간 동안 교반했다. 물을 첨가하여 과잉 BBr₃ 를 파괴했다. 침전된 고형물을 여과한 다음 MeOH 에서 재결정하여 황색 고형물을 수득했다. 수율: 60-80%.

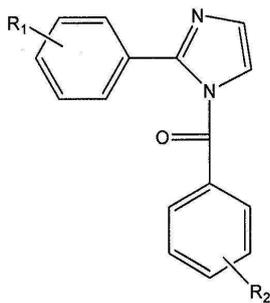
[0338] 아릴(2-아릴-1H-이미다졸-4-일)메탄논-염산 염(12db-HCl)의 제조.



[0339]

[0340] 12db(0.5 mmol)의 메탄올(20 mL) 용액에, 2M 염산(5 mmol)을 포함한 에틸 에테르 용액을 첨가한 다음 RT 에서 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 농축시킨 다음 잔류물을 CH₂Cl₂ 로 세척하여 제목의 화합물을 수득했다. 수율: 95%.

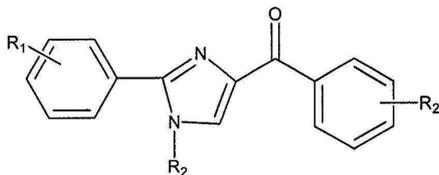
[0341] 아릴(2-페닐-1H-이미다졸-1-일)메탄논의 제조(12aba, 12aaa; 제 9 도).



[0342]

[0343] 2-페닐-1H-이미다졸 9a (10 mmol)의 THF(20 mL) 용액에, NaH(15 mmol) 그리고 치환된 염화 벤조일(12 mmol)을 0°C 에서 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하고나서 초산 에틸로 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(클로로포름)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 12-16%.

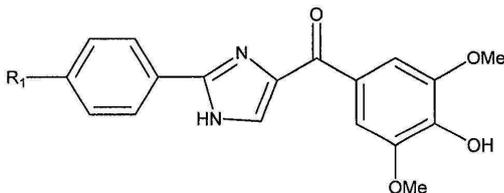
[0344] 1-치환-(2-페닐-1H-이미다졸-1-일)-아릴-메탄논의 제조(12dc, 12fc, 12daa, 12 dab, 12 cba, 11gaa, 121a; 제 10-11 도).



[0345]

[0346] 12dc, 12fc 및 12daa, 12dab 및 12cba 의 합성은 제 10 도에 요약되어 있다. 화합물 12da, 12cb 및 12fa 은 위에서 그리고 제 7 도 및 8 도에서 설명한 합성에 따라 합성했다. 12da 및 12fa 를 염화 알루미늄으로 처리하여, 파라-디메틸화 12dc, 12fc 가 제공되었으며 3,5-디메톡시는 그대로 유지되었다. 화합물 12daa 는 12da 의 N-1 위치에 대한 벤질화로서 제조했다. 반면에 12da 및 12cb 의 N-1 위치에 대한 메틸화는 12dab 및 12cab 를 각각 생성했다.

[0347] 12dc, 12fc, 12daa, 12dab, 12 춤의 합성: 방법 D. (12dc 및 12fc 의 경우) [제 10 도]:



[0348]

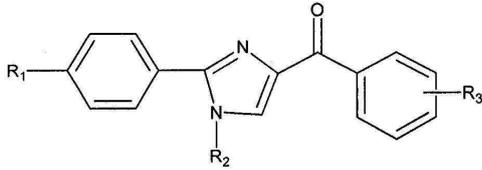
[0349] R₁=CH₃ (12dc)

[0350] R₁=Cl (12fc)

[0351] 12da 및 12fa(200 mg)의 THF(20 mL) 용액에, 염화 알루미늄(10 당량)을 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 밤새

교반했다. 물을 첨가한 다음 초산 에틸에 의한 추출을 수행했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 1:1)로 정제하여 황백색의 고형물을 수득했다. 수율: 60%-80%.

[0352] 12daa, 12dab, 12cba 의 합성; 방법 E: [제 10 도]:



[0353]

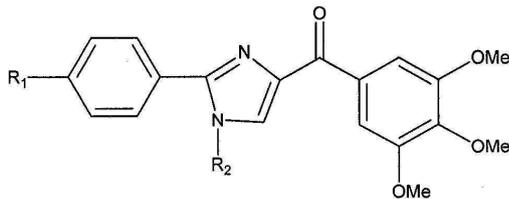
[0354] R₁=Me; R₂=Bn; R₃=3,4,5-(OMe)₃ (12daa)

[0355] R₁=Me; R₂=CH₃; R₃=3,4,5-(OMe)₃(12dab)

[0356] R₁=OMe; R₂=CH₃; R₃=F (12cba)

[0357] 얼음 중탕에 있는 12da 및 12cb(100 mg)의 THF (10 mL) 용액에, 수소화 나트륨(1.2 당량)을 추가한 다음 요소화 메틸(12dab, 12cba 의 경우) 또는 브롬화 벤질(12daa 의 경우) (2 당량)을 다시 첨가했다. 그에 따라 얻어진 반응 혼합물을 환류 조건 하에서 5 시간 동안 교반했다. 50 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 후, 반응 혼합물은 초산 에틸(100 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 2:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 50%-98%.

[0358] 11gaa 및 121a 의 합성 (제 11 도):



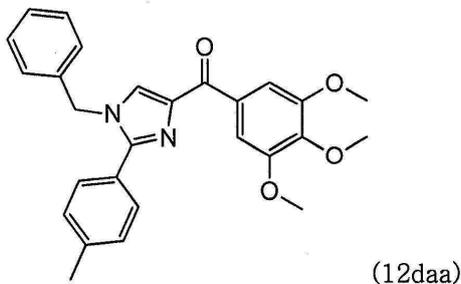
[0359]

[0360] R₁=N(Me)₂; R₂=(4-OMe)PhSO₂ (11gaa)

[0361] R₁=Br; R₂=H (121a)

[0362] 치환된 벤드알데히드 화합물 8(1, g)을 수산화 암모늄 및 글리옥살의 존재 하에서 변환시켜 이미다졸 거푸집을 구축했다. 화합물 9(1, g)의 이미다졸 고리를 적절한 페닐술폰닐기를 보호한 다음 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일로 결합하여 화합물 11(1a,gaa)을 성취했다. 11a 를 불화 tert-부틸암모늄으로 처리하여 보호기를 제거하여 121a 를 수득했다.

[0363] (1-벤질-2-(p-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12daa) (제 11 도)의 구조적 특성화.

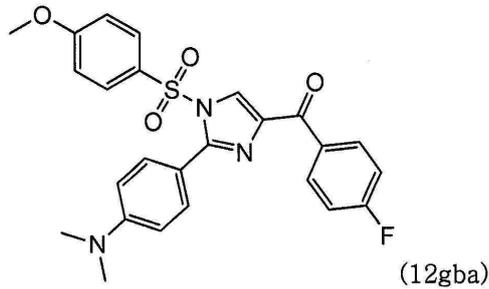


[0364]

[0365] 수율: 92.8%; mp 135-137 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41-7.45 (m, 3 H), 7.31-7.33 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H). MS(ESI): C₂₇H₂₆N₂O₄ 의 계산치 442.2, 측정치 443.1 [M +

Na^+ . HPLC1: t_R 4.28 min, 순도 > 99%.

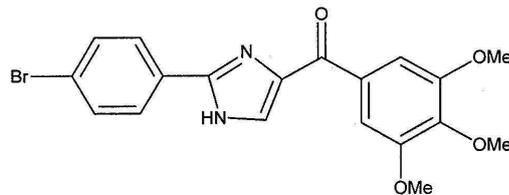
[0366] (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-((4-메톡시페닐)설폰닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논(12gba)의 구조적 특성화.



[0367]

[0368] 수율: 34.1%; mp 147-149 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.07 (q, $J = 8.5$ Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.23 (t, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H). MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ 의 계산치 479.1, 측정치 502.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. HPLC2: t_R 18.6 min, 순도 96.9%.

[0369] (2-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (121a) (제 11 도)



[0370]

[0371] 91, 9g 의 합성: 0°C 에서 적절한 벤즈알데히드(81 및 8g, 100 mmol)의 에탄올 용액에, 40% 옥살데히드(글리옥살) 수용액(1.1 당량) 그리고 29% 수산화 암모늄 수용액(10 당량)을 첨가했다. RT 에서 2-3 일 동안 교반한 후, 얻어진 반응 혼합물을 농축하고, 그 잔류물은 이염화메탄을 용리액으로 하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 제목의 화합물을 황색 분말로 수득했다. 수율: 10%-30%.

[0372]

101a, 10gb 의 합성: 0°C 에서 이미다졸 (91, 9g) (10 mmol)의 무수 THF (200 mL) 용액에, 수소화 나트륨(광유에 60% 분산, 1.2 당량)을 첨가한 다음 20 분 동안 교반했다. 염화 4-메톡시벤젠설폰닐(10gb 의 경우) 또는 염화 벤젠설폰닐(다른 것들의 경우) (1.2 당량)을 첨가한 다음 얻어진 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 200 mL 의 포화 NaHCO_3 용액(수용액)으로 희석한 후, 반응 혼합물을 초산 에틸(600 mL)로써 추출했다. RT 에서 2-3 일 동안 교반한 후, 얻어진 반응 혼합물을 농축하고, 그 잔류물은 이염화메탄을 용리액으로 하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 제목의 화합물(헥산: 초산 에틸 2:1)로 정제하여 연한 고형물을 수득했다. 수율: 40%-95%.

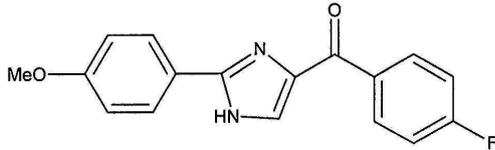
[0373]

111a, 11gaa 의 합성: -78°C 에서 2-아릴-1-(페닐설폰닐)-1H-이미다졸(101a, 10gb) (5.0 mmol)의 무수 THF (30 mL) 용액에, 1.7 M tert-부틸리튬의 펜탄(1.2 당량)을 첨가한 다음 10 분 동안 교반했다. -78°C 에서 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일(1.2 당량)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 100 mL 의 포화 NaHCO_3 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(300 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 3:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 5%-45%.

[0374]

121a 의 합성: 아릴(2-아릴-1-(페닐설폰닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논(111a), 2.0 mmol)의 THF (25.0 mL) 용액에, 1.0 M 불화 테트라부틸 암모늄(2 당량)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 60 mL 의 포화 NaHCO_3 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(150 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 4:1)로 정제하거나 물과 에탄올로부터 재결정하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 80-98%.

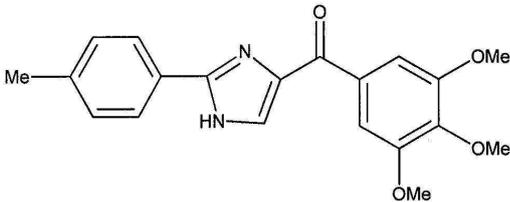
[0375] (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논의 합성(12cb) (제 7 도).



[0376]

[0377] (4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논(11cb, 872 mg, 2.0 mmol)의 THF(20.0 mL) 용액에, 1.0M 의 불화 테트라부틸 암모늄(4.0 mL, 4.0 mmol)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 50 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(100 mL)로써 추출했다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 농축했다. 잔류물을 물과 에탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 90%; mp 245 - 247 °C.

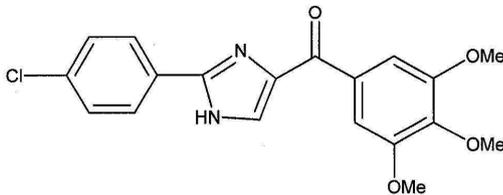
[0378] (2-(*p*-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (12da) (제 8 도).



[0379]

[0380] (1-(페닐술포닐)-2-(*p*-톨일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11da, 492 mg, 1.0 mmol)의 THF(15.0 mL) 용액에, 1.0 M 의 불화 테트라부틸 암모늄(2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 30 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(80 mL)로써 추출했다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조한 뒤 농축했다. 잔류물을 물과 에탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 88.5%.

[0381] (2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논의 합성 (12fa) (제 8 및 14 도).



[0382]

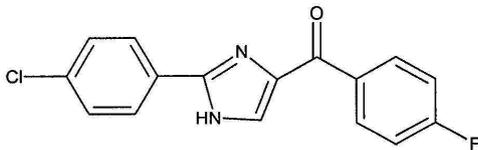
[0383] 2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸(9f): 0°C 에서 4-클로로벤즈알데히드(8f) (100 mmol)의 에탄올 (350 mL) 용액에, 40% 옥살테히드 수용액(12.8 mL, 110 mmol) 그리고 29% 수산화 암모늄 수용액(1000 mmol, 140 mL)을 각각 첨가했다. RT 에서 2-3 일 동안 교반한 후, 얻어진 반응 혼합물을 농축하고, 그 잔류물은 이염화메탄을 용리액으로 하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 제목의 화합물 황색 분말로 수득했다. 수율: 19.8 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (br, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (s, 1H). MS (ESI): C₉H₇ClN₂ 의 계산치 178.0, 측정치 178.9 [M + H]⁺.

[0384] 2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸(10f): 0°C 에서 2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸 (9f) (20 mmol) 의 무수 THF(200 mL) 용액에, 수소화 나트륨(광유에서 60% 분산, 1.2 g, 30 mmol)을 첨가한 다음 30 분 동안 교반했다. 염화 벤젠술포닐(2.82 mL, 22 mmol)을 첨가하여 얻은 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 100 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(500 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산: 초산 에틸 2:1)로 정제하여 연한 고형물을 수득했다. 수율: 54.9%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.36 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H). MS (ESI): C₁₅H₁₁ClN₂O₂S 의 계산치 318.0, 측정치 341.0 [M + Na]⁺.

[0385] (2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11fa): -78℃ 에서 2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1*H*-이미다졸 (10f) (6.0 mmol)의 무수 THF(30 mL) 용액에, 1.7 M *tert*-부틸리튬을 함유한 펜탄(5.3 mL, 9.0 mmol)을 첨가한 다음 10 분 동안 교반했다. -78℃ 에서 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일 (7.2 mmol)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 100 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(200 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 4:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 36.8%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H). MS (ESI): C₂₅H₂₁ClN₂O₆S 의 계산치, 512.1, 측정치 513.1 [M + H]⁺.

[0386] (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa): To a solution of (2-(4-chlorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-imidazole-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)metanone (11fa) (2.0 mmol)의 THF(20.0 mL) 용액에, 1.0 M 불화 테트라부틸 암모늄(4.0 mmol)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 50 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(100 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 3:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율 : 80-95%. 수율: 36.9%; mp 193 - 195 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (br, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI): C₁₉H₁₇ClN₂O₄ 의 계산치 372.1, 측정치 395.1 [M + Na]⁺, 370.9 [M - H]⁻. HPLC 구배: 용매 A(물) 및 용매 B(메탄올): 0-15 min 40-100%B(직선 구배), 15-25 min 100%B: t_R 16.36 min, 순도 > 99 %.

[0387] (2-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논의 합성(12fb) (제 8 도).



[0388]

[0389] (2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1*H*-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논(11fb, 440 mg, 1.0 mmol)의 THF(12.0 mL) 용액에, 1.0 M 불화테트라부틸암모늄(2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가한 다음 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 20 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석한 다음 초산 에틸(60 mL)로써 추출했다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음 농축했다. 잔류물을 물과 메탄올로부터 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 83.7%.

[0390] 아릴-벤조일-이미다졸 화합물 및 중간체의 물리화학적 특성화

화합물	물리화학적 특성화
2-페닐-1 <i>H</i> -이미다졸 (9a).	수율: 36.8 %. ¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 (br, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 m, 1 H), 7.04 - 7.07 m, 1 H). MS (ESI): C ₉ H ₈ N ₂ 계산치, 144.1, 측정치 167.1 [M + Na] ⁺ .
2-(4-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9b).	수율: 56.5 %. ¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.46 (br, 1 H), 7.94-7.99 (m, 2 H), 7.24-7.30 (m, 2 H), 7.00-7.03 (m, 2 H). MS (ESI): C ₉ H ₇ FN ₂ 계산치, 162.1, 측정치 163 [M + H] ⁺ , 160.6 [M - H] ⁻ .
2-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9c).	수율: 22.2 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H). MS (ESI): C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O 계산치, 174.1, 측정치 175 [M + H] ⁺ , 172.8 [M - H] ⁻ .
2-(<i>p</i> -톨일)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9d).	수율: 36.1 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H). MS (ESI): C ₁₀ H ₁₀ N ₂ 계산치, 158.1, 측정치 159.0 [M + H] ⁺ , 156.8 [M - H] ⁻ .
2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9e).	수율: 26.0%. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.26 (s, 2 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 6 H). MS (ESI): C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 계산치, 234.1, 측정치 234.9 [M + H] ⁺ .
2-(4-클로로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9f).	수율: 19.8 %. ¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.60 (br, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H). MS (ESI): C ₉ H ₇ ClN ₂ , 178.0 계산치, 측정치 178.9 [M + H] ⁺ .
4-(1 <i>H</i> -이미다졸-2-일)- <i>N,N</i> -디메틸아닐린 (9g).	수율: 16.5 %. ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (dd, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 2 H), 3.02 (s, 6 H). MS (ESI): C ₁₁ H ₁₃ N ₃ 계산치, 187.1, 측정치 187.9 [M + H] ⁺ , 185.8 [M - H] ⁻ .

[0391]

2-(3,4-디메톡시페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9h).	수율: 22.0 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.27-7.28 (m, 1 H), 7.14 (s, 2 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H). MS (ESI): C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ 계산치, 204.1, 측정치 205.1 [M + H] ⁺ , 202.8 [M - H] ⁻ .
2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9i).	수율: 25.5 %. ¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (br, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.76 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.16 (br, 2 H). MS (ESI): C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ 계산치, 212.1, 측정치 212.9 [M + H] ⁺ , 210.7 [M - H] ⁻ .
2-(4-(벤조시)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9j).	수율: 12.1 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.36-7.47 (m, 5 H), 7.10-7.18 (m, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H). MS (ESI): C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O 계산치, 250.1, 측정치 251.1 [M + H] ⁺ , 248.8 [M - H] ⁻ .
2-(4-브로모페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9l).	수율: 19.5%. ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.59 (s, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H). MS (ESI) C ₉ H ₇ BrN ₂ 222.0 계산치, 측정치 222.8 [M + H] ⁺ .
2-(4-(트리플로로메틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9p).	수율: 26.2%; ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (s, 2 H). MS (ESI) C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ 계산 212.1, 측정치 213.1 [M + H] ⁺ .
2-(4-니트로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (9x).	수율: 53.7 %. ¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (br, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2 H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.17 (s, 1H). MS (ESI): C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ 계산치, 189.1, 측정치 189.9 [M + H] ⁺ , 187.8 [M - H] ⁻ .
2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (10a).	수율: 50.3 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.64-7.67 (m, 1 H), 7.56 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.32-7.48 (m, 9 H), 7.12-7.16 (m, 1 H). MS (ESI): C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 계산치, 284.1, 측정치 307.1 [M + Na] ⁺ .
2-(4-플루오로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1 <i>H</i> -이미다졸 (10b).	수율: 56.9 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 6 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H). MS (ESI): C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ O ₂ S 계산치, 302.1, 측정치 300.8 [M - H] ⁻ .

[0392]

<p>2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술폴닐)-1H-이미다졸 (10c).</p>	<p>수율: 40.9%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 7.56 (tt, <i>J</i> = 15.0 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 7.32-7.43 (m, 6 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 6.88 (dt, <i>J</i> = 16.0 Hz, 6.0 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₆H₁₄N₂O₃S 계산치, 314.1, 측정치 337.1 [M + Na]⁺, 312.9 [M - H]⁻.</p>
<p>1-(페닐술폴닐)-2-(<i>p</i>-톨일)-1H-이미다졸 (10d).</p>	<p>수율: 46.6%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.27-7.29 (m, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₆H₁₄N₂O₂S 계산치, 298.1, 측정치 321.1 [M + Na]⁺.</p>
<p>1-(페닐술폴닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1H-이미다졸 (10e).</p>	<p>수율: 55.7%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₈H₁₈N₂O₅S 계산치, 374.1, 측정치 397.1 [M + Na]⁺.</p>
<p>2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1H-이미다졸 (10f).</p>	<p>수율: 54.9%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.34-7.36 (m, 4 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₅H₁₁ClN₂O₂S 계산치, 318.0, 측정치 341.0 [M + Na]⁺.</p>
<p><i>N,N</i>-디메틸-4-(1-(페닐술폴닐)-1H-이미다졸-2-일)아닐린 (10g).</p>	<p>수율: 48.3%. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.28-7.38 (m, 4 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₇N₃O₂S 계산치, 327.10, 측정치 350.0 [M + Na]⁺, 325.9 [M - H]⁻.</p>

[0393]

<p>4-(1-((4-메톡시페닐)술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-2-일)-<i>N,N</i>-디메틸아닐린 (10gb).</p>	<p>수율: 61.5%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.43 Hz, 4 H), 7.03 - 7.09 (m, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.05 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₇H₁₇N₃O₂S 계산치, 327.1, 측정치 358.2 [M + Na]⁺.</p>
<p>2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10h).</p>	<p>수율: 60.3%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₆N₂O₄S 계산치, 344.10, 측정치 367.0 [M + Na]⁺.</p>
<p>1-(페닐술포닐)-2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10i).</p>	<p>수율: 58.6%. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.67 (m, 2 H), 7.61-7.63 (m, 3 H), 7.40-7.46 (m, 5 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₆H₁₁F₃N₂O₂S 계산치, 352.10, 측정치 353.1 [M + H]⁺.</p>
<p>2-(4-(벤조시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10j).</p>	<p>수율: 62.0%; mp 102 - 104 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.40 (m, 11 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H). MS (ESI): C₂₂H₁₈N₂O₃S 계산치, 390.10, 측정치 413.1 [M + Na]⁺. HPLC2: <i>t</i>_R 18.22 min, 순도 95.9%.</p>
<p>2-(4-브로모페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10la).</p>	<p>수율: 61.2%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 7.45 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₅H₁₁BrN₂O₂S 계산치 362.0, 측정치 363.0 [M + H]⁺.</p>

[0394]

<p>1-(페닐술폴닐)-2-(4-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10p).</p>	<p>수율: 36.7 %; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.65 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₆H₁₁F₃N₂O₂S 계산치 352.1, 측정치 553.1 [M + H]⁺.</p>
<p>2-(4-니트로페닐)-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸 (10x).</p>	<p>수율: 50%; mp 145 - 147 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.64-7.68 (m, 4H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₅H₁₁N₃O₄S 계산치, 329.10, 측정치 352.0 [M + Na]⁺, 327.9 [M - H]⁻. HPLC2: <i>t</i>_R 14.87 min, 순도 98.8%.</p>
<p>(4-메톡시페닐)(2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (11ab).</p>	<p>수율: 26.3%; mp 118 - 120 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 8.15-8.18 (m, 2 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.56-7.64 (m, 5 H), 7.46-7.50 (m, 3 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₃H₁₈N₂O₄S 계산치, 418.10, 측정치 419.1 [M + H]⁺. HPLC2: <i>t</i>_R 17.72 min, 순도 95.7%.</p>
<p>(3-메톡시페닐)(2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (11ac).</p>	<p>수율: 31.2%; mp 136 - 138 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 9H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₃H₁₈N₂O₄S 계산치, 418.10, 측정치 419.1 [M + H]⁺. HPLC2: <i>t</i>_R 17.72 min, 순도 95.7%.</p>
<p>(2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(<i>p</i>-톨일)메타논 (11ah)</p>	<p>수율: 28.9%; mp 108 - 110 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.98 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₃H₁₈N₂O₃S 계산치, 402.10, 측정치 403.1 [M + H]⁺. HPLC2: <i>t</i>_R 16.06 min, 순도 96.2%.</p>

[0395]

<p>(4-플루오로페닐)(2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논(11af).</p>	<p>수율: 25.4%; mp 114 - 116 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.10 (q, <i>J</i> = 3.5 Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 3 H), 7.38 - 7.41 (m, 5 H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₂₂H₁₅FN₂O₃S 계산치, 406.10, 측정치 429.1 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 15.43 min, 순도 96.1%.</p>
<p>(3-fluoro 페닐)(2-페닐-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논(11ag).</p>	<p>수율: 18.3%; mp 102 - 104 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 3 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 10 H), 7.38 - 7.41 (m, 5 H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₂₂H₁₅FN₂O₃S 계산치, 406.10, 측정치 429.1 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 15.75 min, 순도 96.5%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논(11cb).</p>	<p>수율: 23.5%; mp 135 - 137 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 7.74 - 7.76 (m, 2 H), 7.54-7.58 (m, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 7.28-7.30 (m, 3 H), 7.14 - 7.16 (m, 2 H), 6.80-6.82 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₃H₁₇FN₂O₄S 계산치, 436.10, 측정치 459.0 [M + Na]⁺, 434.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.53 min, 순도 96.1%.</p>
<p>(1-(페닐술폴닐)-2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11da).</p>	<p>수율: 33.8%; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 7.34 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₆H₂₄N₂O₆S 계산치, 492.14, 측정치 515.2 [M + Na]⁺.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(1-(페닐술폴닐)-2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논(11db).</p>	<p>수율: 18.6%; mp 142 - 144 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.07 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.64 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₃H₁₇FN₂O₃S 계산치, 420.10, 측정치 443.0 [M + Na]⁺, 418.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 17.28 min, 순도 97.3%.</p>

[0396]

<p>(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ea).</p>	<p>수율: 21.1%; mp. 135 - 137 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.65 (t, <i>J</i>= 7.5 Hz, 1 H), 7.51 (t, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H) , 3.96 (s, 6 H) , 3.91 (s, 3 H), 3.73 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₈H₂₈N₂O₉S 계산치, 568.2, 측정치 569.2 [M + H]⁺. HPLC1: t_R 17.86 min, 순도 98.9%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (11eb).</p>	<p>수율: 18.8%; mp 135 - 137 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.11 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.0 Hz, 1 H), 8.00 -8.03 (m, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i>= 7.5 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.64 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 1 H), 7.48 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 4 H), 6.62 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H) , 3.96 (s, 6 H) , 3.93 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₅H₂₁FN₂O₆S 계산치, 496.10, 측정치 497.1 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 15.26 min, 순도 98%.</p>
<p>(2-(4-클로로페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11fb).</p>	<p>수율: 36.8%; mp 153 - 155 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.06 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.0Hz, 2 H), 7.89 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.68 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.23 (t, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₂₂H₁₄ClFN₂O₃S 계산치, 440.0, 측정치 463.0 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 17.72 min, 순도 97.38%.</p>
<p>(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ga).</p>	<p>수율: 32.2%; mp 157 - 159 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.62 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.48 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H), 7.30 (s, 2H), 6.62 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H) , 3.95 (s, 6 H), 3.05 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₇H₂₇N₃O₆S 계산치, 521.2, 측정치 544.1 [M + Na]⁺, 519.8 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.00 min, 순도 97.9%.</p>

[0397]

<p>(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11gb).</p>	<p>수율: 38.5%; mp 125 - 127 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.04 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.5Hz, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.61 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.45 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2 H), 7.21 (t, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H), 6.62 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 2 H), 3.05 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₄H₂₀FN₃O₃S, 계산치 449.10, 측정치 472.1 [M + Na]⁺, 447.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.85 min, 순도 96.5%.</p>
<p>(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ha).</p>	<p>수율: 28.6%; mp 136 - 138 °C. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, <i>J</i>=8.5 Hz, 1.5 Hz, 2 H), 7.66 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.51 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i>=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 9 H), 3.77 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₇H₂₆N₂O₈S, 계산치 538.10, 측정치 561.1 [M + Na]⁺, 536.8 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 14.67 min, 순도 98.2%.</p>
<p>(2-(3,4-디메톡시페닐)-1-(페닐술폴닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11hb).</p>	<p>수율: 31.9%; mp 144 - 145 °C. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.09 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.5 Hz, 2 H), 7.81 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.62 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.48 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.04 (dd, <i>J</i>=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₄H₁₉FN₂O₅S, 계산치 466.10, 측정치 489.1 [M + Na]⁺, 464.8 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.52 min, 순도 97.4%.</p>
<p>(1-(페닐술폴닐)-2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11ia).</p>	<p>수율: 25.0%; mp 155 - 157 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.91 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.84 (q, <i>J</i>=7.5 Hz, 5.0 Hz, 2 H), 7.77-7.80 (m, 2 H), 7.75 (s, 2 H), 7.66 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.56 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₆H₂₁F₃N₂O₆S, 계산치 546.10, 측정치 569.0 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 16.16 min, 순도 98.9%.</p>

[0398]

<p>(1-(페닐술포닐)-2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11ib).</p>	<p>수율: 25.0%; mp 151 - 153 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.03 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.0 Hz, 2 H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.69 (q, <i>J</i>=7.0 Hz, 6.5 Hz, 2 H), 7.61 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 7.34 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 (t, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₂₃H₁₄F₄N₂O₃S 계산치 474.10, 측정치 497.0 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 16.80 min, 순도 98.2%.</p>
<p>(2-(4-(벤조시)페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (11jb).</p>	<p>수율: 22.3.0%; mp 149 - 151 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.09 (q, <i>J</i>=5.5 Hz, 3.5 Hz, 2 H), 7.82 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 7.63 (t, 7.5 Hz, 1 H), 7.36-7.50(m, 10 H), 7.25 (t, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H). MS (ESI): C₂₉H₂₁FN₂O₄S 계산치 512.10, 측정치 535.0 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 18.35 min, 순도 95.1%.</p>
<p>(2-(4-(브로모페닐)-1-(페닐술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11la).</p>	<p>수율: 32.6% ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.88 (d, <i>J</i>= 8.5 Hz, 1 H), 7.77 (t, <i>J</i>= 7.0 Hz, 1 H), 7.54-7.63 (m, 4 H), 7.31-7.36 (m, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₅H₂₁BrN₂O₆S 계산치 556.0, 측정치 557.0 [M + H]⁺.</p>
<p>(1-(페닐술포닐)-2-(4-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11pa).</p>	<p>수율: 36.7 %; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, <i>J</i>= 7.5 Hz, 2 H), 7.78 (t, <i>J</i>= 8.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.02 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₆H₂₁F₃N₂O₆S 계산치 546.1, 측정치 547.1 [M + H]⁺.</p>

[0399]

<p>(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-((4-메톡시페닐)술포닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (11gaa).</p>	<p>수율: 34.1%; mp 147-149 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₈H₂₉N₃O₇S 계산치 551.2, 측정치 573.1 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 18.6 min, 순도 96.9%.</p>
<p>(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aa).</p>	<p>수율: 10.1 %; mp 227-229 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.0-8.03 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.34-7.38 (m, 3 H), 7.21 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.84 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₉H₁₈N₂O 계산치 338.1, 측정치 337.1 [M - H]⁻. HPLC2: t_R14.19 min, 순도 96.3%.</p>
<p>(4-메톡시페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ab).</p>	<p>수율: 16.6%; mp 179 - 181 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.1 (br, 1 H), 8.07-8.10 (m, 2 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.49-7.51 (m, 3 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄N₂O₂, 278.10, 측정치 279.0 [M + H]⁺. HPLC1: t_R 15.14 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(3-메톡시페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ac).</p>	<p>수율: 22.5 %; mp 160 - 162 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.2 (br, 1 H), 8.10-8.12 (m, 2 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 5 H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 2.5 Hz, 8.5Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄N₂O₂ 계산치 278.10, 측정치 279.0 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 15.07 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ad).</p>	<p>수율: 26.2%; mp 168 - 170 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.06 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.50-7.52 (m, 3 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2 H), 6.75 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₈H₁₆N₂O₃ 계산치 308.10, 측정치 331.1 [M + Na]⁺, 306.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.59 min, 순도 > 99%.</p>

[0400]

<p>(3,4-di 메톡시페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ae).</p>	<p>수율: 18.6%; mp 162 - 164 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.9 (br, 1 H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 2 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.50-7.52 (m, 3 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₈H₁₆N₂O₃, 계산치 308.10, 측정치 331.1 [M + Na]⁺, 306.9 [M - H]⁻. HPLC2: <i>t</i>_R 13.54 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12af).</p>	<p>수율: 30.2%; mp 231 - 233 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.6 (br, 1 H), 8.02-8.05 (m, 4 H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₁₆H₁₁FN₂O, 계산치 266.10, 측정치 267.0 [M + H]⁺, 264.8 [M - H]⁻. HPLC1: <i>t</i>_R 15.37 min, 순도 98.9%.</p>
<p>(3-fluoro 페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ag).</p>	<p>수율: 23.4%; mp 212 - 214 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, <i>J</i> = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.52-7.58 (m, 4 H), 7.37 (dt, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H). MS (ESI): C₁₆H₁₁FN₂O, 계산치 266.10, 측정치 267.0 [M + H]⁺, 264.8 [M - H]⁻. HPLC1: <i>t</i>_R 15.29 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(<i>p</i>-톨일)메타논 (12ah).</p>	<p>수율: 15.6%; mp 225 - 227 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.1 (br, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.48-7.52 (m, 3 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H), 2.50 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄N₂O, 계산치 262.10, 측정치 263.0 [M + H]⁺, 260.8 [M - H]⁻. HPLC2: <i>t</i>_R 15.86 min, 순도 98.7%.</p>
<p>(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(<i>m</i>-톨일)메타논 (12ai).</p>	<p>수율: 20.5%; mp 168 - 169 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.0 (br, 1 H), 8.09-8.11 (m, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.81-7.82 (m, 2 H), 7.47-7.52 (m, 5 H), 2.50 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄N₂O, 계산치 262.10, 측정치 285.0 [M + Na]⁺, 260.8 [M - H]⁻. HPLC2: <i>t</i>_R 15.89 min, 순도 > 99%.</p>

[0401]

<p>(2-(4-플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ba).</p>	<p>수율: 12.2%. mp 176 - 178 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.72 (br, 1 H), 8.02 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.19 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2 H), 4.00 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₉H₁₇FN₂O₄, 계산치 356.10, 측정치 379.1 [M + Na]⁺, 354.9 [M - H]⁻. HPLC1: t_R 17.23 min, 순도 > 99%</p>
<p>(2-(4-메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ca).</p>	<p>수율: 10.2%; mp 220 - 222 °C. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.24 (br, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H), 3.90 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₀H₂₀N₂O₅, 계산치 368.10, 측정치 391.0 [M + Na]⁺, 367.0 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 14.46 min, 순도 98.4%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메탄 (12cb).</p>	<p>수율: 15.2%; mp 245 - 247 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.20 (br, 1 H), 7.93-7.96 (m, 2 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.15-7.17 (m, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₃FN₂O₂, 계산치 296.10, 측정치 319.1 [M + Na]⁺, 294.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.40 min, 순도 98.8%.</p>
<p>(2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12da).</p>	<p>수율: 48.5%; mp 201 - 203 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.40 (br, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H), 2.43 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₀H₂₀N₂O₄, 계산치 352.10, 측정치 375.2 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 15.45 min, 순도 97.4%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메탄 (12db).</p>	<p>수율: 56.3%; mp 229 - 231 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.50 (br, 1 H), 7.99-8.02 (m, 2 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₃FN₂O, 계산치 280.10, 측정치 281.0 [M + H]⁺, 278.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.31 min, 순도 > 99%.</p>

[0402]

<p>(4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)(2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12dc).</p>	<p>수율: 56.8%; mp 220-222 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 2.44 (s, 3H). MS (ESI) 계산치 C₁₉H₁₈FN₂O₄ 338.1, 측정치 339.1 [M + H]⁺. HPLC1: t_R 3.91 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12ea).</p>	<p>수율: 86.8%; mp 196 - 198 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.3 (br, 0.47 H), 13.50 (br, 0.52 H), 8.19 (s, 0.49 H), 7.90 (s, 1 H) , 7.83 (s, 0.5 H), 7.59 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H) , 7.18 (s, 1 H), 3.89 (s, 6 H), 3.86 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H). MS (ESI): C₂₂H₂₄N₂O₇, 계산치 428.2, 측정치 451.1[M + Na]⁺, 426.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 14.49 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12eb).</p>	<p>수율: 90.2%; mp 153 - 155 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.42 (br, 1 H), 8.00 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3.0Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H) , 7.23 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₉H₁₇FN₂O₄, 계산치 356.1, 측정치 379.0 [M + Na]⁺, 354.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.31 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-(4-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12fa).</p>	<p>수율: 36.9%; mp 193 - 195 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.75 (br, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) , 7.23 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H), 2.43 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₉H₁₇ClN₂O₄, 372.1, 측정치 395.1 [M + Na]⁺, 370.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.36 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-(4-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12fb).</p>	<p>수율: 83.7%; mp 232 - 234 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.78 (br, 1 H), 8.00 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3.0Hz, 2 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H) , 7.78 (s, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₁₆H₁₀ClFN₂O, 계산치 300.1, 측정치 323.0 [M + Na]⁺, 298.8 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 17.08 min, 순도 > 99%.</p>

[0403]

<p>(2-(4-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)메타논 (12fc).</p>	<p>수율: 80.2%; mp 216-218 °C. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 (s, 2 H), 4.01 (s, 6 H). MS (ESI) C₁₈H₁₅ClN₂O₄ 계산치 358.1, 측정치 359.1 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 4.12 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ga).</p>	<p>수율: 91.2%; mp 195 - 197 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.39 (br, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 6.75(d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H), 3.05 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₁H₂₃N₃O₄, 계산치 381.2, 측정치 404.2 [M + Na]⁺, 380.0 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.20 min, 순도 95.8%.</p>
<p>(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gb).</p>	<p>수율: 86.7%; mp 278 - 280 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.21 (br, 1 H), 7.98 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3.5Hz, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.20 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 6.76 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 3.06 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₈H₁₆FN₃O, 계산치 309.1, 측정치 332.1 [M + Na]⁺, 307.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 16.06 min, 순도 95.6%.</p>
<p>(2-(3,4-디메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12ha).</p>	<p>수율: 85.0 %; mp 100 - 102 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.19 (br, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₁H₂₂N₂O₆, 계산치 398.2, 측정치 399.1 [M + H]⁺, 397.0 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 13.73 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-(3,4-디메톡시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12hb).</p>	<p>수율: 78.3%; mp 174 - 176 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.02 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₈H₁₅FN₂O₃, 계산치 326.1, 측정치 349.0 [M + Na]⁺, 324.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 14.65 min, 순도 > 99%.</p>

[0404]

<p>(2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ia).</p>	<p>수율: 83.8%; mp 75 - 77 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.37 (br, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.62-7.66 (m, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₀H₁₇F₃N₂O₄, 계산치 406.1, 측정치 429.1 [M + Na]⁺, 405.0 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 13.98 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(2-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메탄 (12ib).</p>	<p>수율: 91.1%; mp 152 - 154 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.14 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.82-7.85 (m, 2 H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 2 H). MS (ESI): C₁₇H₁₀F₄N₂O, 계산치 334.1, 측정치 357.1 [M + Na]⁺, 332.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 15.10 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(2-(4-(벤족시)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ja).</p>	<p>수율: 16.5%; mp 191 - 193 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10.22 (br, 1 H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 5 H), 7.24 (s, 2 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI): C₂₆H₂₄N₂O₅, 계산치 444.2, 측정치 467.1 [M + Na]⁺, 442.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 17.36 min, 순도 95.5%.</p>
<p>(2-(4-(벤족시)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메탄 (12jb).</p>	<p>수율: 84.7%; mp 212 - 214 °C. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.28 (br, 1 H), 7.99-8.04 (m, 2 H), 7.92-7.95 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 5 H), 7.20-7.25 (m, 2 H), 7.09-7.12 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H). MS (ESI): C₂₃H₁₇FN₂O₂, 계산치 372.1, 측정치 395.1 [M + Na]⁺. HPLC2: t_R 17.97 min, 순도 97.8%.</p>
<p>(2-(4-히드록시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄 (12ka).</p>	<p>수율: 72.3%. mp 191-193 °C. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.31 (s, 2 H), 7.05 (s, 2 H), 3.95 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₉H₁₈N₂O₅, 계산치 354.1, 측정치 355.1 [M + H]⁺, 352.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 12.25 min, 순도 98.7%.</p>

[0405]

<p>(2-(4-(히드록시페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12kb).</p>	<p>수율: 89.0%; mp 276 - 278 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1 H), 8.13 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3.0 Hz, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H). MS (ESI): C₁₆H₁₁FN₂O₂, 계산치 282.1, 측정치 283.0 [M + H]⁺, 280.9 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 13.46 min, 순도 97.65%.</p>
<p>(2-(4-브로모페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12la).</p>	<p>수율: 25.6%; mp 190-192 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.00 (s, 6 H). MS (ESI) C₁₉H₁₇ BrN₂O₄ 계산치 416.0, 측정치 417.0 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 4.24 min, 순도 98.8%.</p>
<p>(2-(4-(트리플로로메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12pa).</p>	<p>수율: 85.3%; mp 195 - 196 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.00 (s, 6 H). MS (ESI) C₂₀H₁₇F₃N₂O₄ 계산치 406.1, 측정치 407.1 [M + H]⁺, HPLC2: t_R 18.00 min, 순도 >99%.</p>
<p>(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12aaa).</p>	<p>수율: 39.8%; mp 113 - 115 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.53 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.33-7.35 (m, 3 H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H). MS (ESI): C₁₉H₁₈N₂O₄, 계산치 338.1, 측정치 339.1 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 13.8 min, 순도 95.6%.</p>
<p>(4-메톡시페닐)(2-페닐-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)메타논 (12aba).</p>	<p>수율: 56.3%; mp 68 - 70 °C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 7.54-7.56 (m, 2 H), 7.32-7.34 (m, 4 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄N₂O₂, 계산치 278.1, 측정치 301.0 [M + Na]⁺, 276.8 [M - H]⁻. HPLC2: t_R 14.72 min, 순도 95.7%.</p>

[0406]

<p>(4-플루오로페닐)(2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 HCl 염 (12db-HCl).</p>	<p>수율: 95%; mp 115 - 117 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.20-8.23 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 7.42 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H). MS (ESI): C₁₇H₁₄FCIN₂O, 계산치 316.1, 측정치 281.0 [M - HCl + H]⁺. HPLC2: t_R 17.16 min, 순도 >99%.</p>
<p>(4-플루오로페닐)(2-(4-메톡시페닐)-1-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)메타논 (12cba).</p>	<p>수율: 90.2%; mp 148-150 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H). MS (ESI) C₁₈H₁₅FN₂O₂ 계산치 310.1, 측정치 311.0 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 4.01 min, 순도 97.6%.</p>
<p>(1-벤질-2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12daa).</p>	<p>수율: 92.8%; mp 135-137 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1 H), 7.80(d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.41-7.45 (m, 3 H), 7.31-7.33 (m, 2 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H). MS (ESI) C₂₇H₂₆N₂O₄ 계산치 442.2, 측정치 443.1 [M + Na]⁺. HPLC1: t_R 4.28 min, 순도 > 99%.</p>
<p>(1-메틸-2-(<i>p</i>-톨일)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (12dab).</p>	<p>수율: 87.4%; mp 110-112 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 2 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 2 H), 4.01 (s, 6 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H). MS (ESI) C₂₁H₂₂N₂O₄ 계산치 366.2, 측정치 367.2 [M + H]⁺. HPLC1: t_R 4.23 min, 순도 > 99%.</p>

[0407]

(2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1-((4-메톡시페닐)술포닐)-1H-이미다졸-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (12gba).	수율: 34.1%; mp 147-149 °C. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 8.07 (q, J = 8.5 Hz, 5.5 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H). MS (ESI) C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O ₄ S 계산치 479.1, 측정치 502.1 [M + Na] ⁺ . HPLC2: t _R 18.6 min, 순도 96.9%.
(3,4,5-트리히드록시페닐)(2-(3,4,5-트리히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일)메타논 (13ea).	수율: 66.1 %. mp 294 - 296 °C. ¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1 H), 7.07 (s, 2 H) , 7.02 (s, 2 H). MS (ESI): C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₇ , 계산치 344.1, 측정치 345.0[M + H] ⁺ , 342.9 [M - H] ⁻ . HPLC2: t _R 3.62 min, 순도 97.9%.
(2-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리히드록시페닐)메타논 (13fa).	수율: 79.3%; mp > 300 °C. ¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2 H) , 7.14 (s, 2 H). MS (ESI): C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ , 계산치 330.0, 측정치 331.1 [M + Na] ⁺ , 328.9 [M - H] ⁻ . HPLC2: t _R 11.9 min, 순도 95.6%.
(2-(3,4-디히드록시페닐)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리히드록시페닐)메타논 (13ha).	수율: 62.2 %; mp > 300 °C. ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1 H). MS (ESI): C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₆ , 계산치 328.1, 측정치 329.0 [M + H] ⁺ , 326.9 [M - H] ⁻ . HPLC2: t _R 3.64 min, 순도 97.9%.
2-(4-니트로페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸 (14x).	수율: 70.3 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.88-3.95 (m, 4 H). MS (ESI): C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ , 191.10, 측정치 191.9 [M + H] ⁺ , 189.7 [M - H] ⁻ .
2-(4-플루오로페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸 (14b).	수율: 60.2 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 10.0 Hz, 2 H), 3.82 (br, 4 H). MS (ESI): C ₉ H ₉ FN ₂ , 계산치 164.10, 측정치 165 [M + H] ⁺ .
2-(4-메톡시페닐)-4,5-디히드로-1H-이미다졸 (14c).	수율: 56.9 %. ¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.85 (br, 4 H). MS (ESI): C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O, 계산치 176.10, 측정치 177.0 [M + H] ⁺ .

[0408]

[0409] 실례 6

[0410] 선택된 인돌일-벤조일-이미다졸 화합물들의 합성

[0411] 15xaa의 합성은 제 12 도에 요약되어 있다. 이 경로는 원래 12xa의 합성을 위해 설계되었지만, 인돌-2 일 이미다졸-4 위치에서의 벤조일화에 대한 비선택성으로 인해 15xaa의 형성이 초래했으며, 이는 더 부피가 큰 11xaa의 유사체와 밀접한 관련이 있다. 인돌-5-카복살데히드 8x는 인돌 NH 상의 페닐술포닐기에 의해 보호되어 중간체 8xa를 생성했다. 8xa는 글리올살 및 수산화 암모늄과 반응하여 2-아릴-이미다졸 9xa를 생성했다. 페닐술포닐에 의한 이미다졸 NH의 보호는 중간체 10xaa를 형성했으며, 이는 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일과 결합하여 16xaa를 생산했다. 16xaa로부터 보호기를 제거하여 15xaa가 제공되었다.

[0412] 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-5-카복살데히드(8xa)의 합성. 실온에서 인돌-3-카복살데히드(100 mmol)의 에탄올(500 mL) 용액에, 수산화 칼륨(110 당량)을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 완전한 가용화가 이루어질 때까지 교반했다. 에탄올을 진공에서 완전히 제거한 다음, 아세톤(250 mL) 그리고 염화 벤젠술포닐(110 당량)을 차례로 첨가했다.

침전물을 여과하여 제거한 다음 그 여액을 농축시키고 메탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 32.6% ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1 H), 8.25 - 8.39 (m, 2 H), 7.97 - 8.09 (m, 3 H), 7.69 (t, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H). MS (ESI) C₁₅H₁₁N₃O₃S 의 계산치 285.1, 측정치 286.0 [M + H]⁺.

[0413] (5-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(15xaa)의 합성: (1-(페닐술포닐)-2-(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-인돌-5-일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(16xaa) (1 mmol)의 에탄올(20 mL) 용액에, 수산화나트륨(10 당량)을 첨가한 다음, 어두운 상태에서 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 50 mL 의 물로 희석시킨 다음 초산 에틸(250 mL)로써 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 다음 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼크로마토그래피(헥산: 초산 에틸 3:1)로 정제하거나 물과 에탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 30-95%.

[0414] 5-(1H-이미다졸-2-일)-1-(페닐술포닐)-1H-인돌(9xa). 수율: 12.0%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 2 H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7.82 Hz, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 4 H). MS (ESI) C₁₇H₁₃N₃O₂S 의 계산치 323.1, 측정치 324.0 [M + H]⁺.

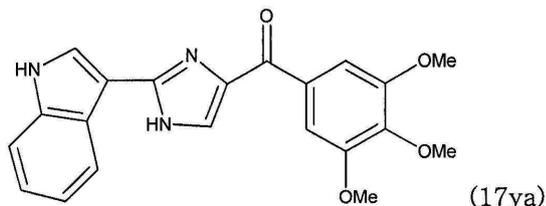
[0415] 1-(페닐술포닐)-5-(1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌 (10xaa). 수율: 23.6%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.63-7.66 (m, 2 H), 7.52-7.56 (m, 3 H), 7.31-7.34 (m, 3 H), 7.22 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 6.14 (d, J = 3.5 Hz, 1 H). MS (ESI) C₂₃H₁₇N₃O₄S₂ 의 계산치 463.1, 측정치 464.0 [M + H]⁺.

[0416] (1-(페닐술포닐)-2-(1-(페닐술포닐)-2-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-인돌-5-일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (16xaa). 수율: 15.9%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.25 (m, 3 H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.38 (s, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 12 H), 3.94 - 3.99 (m, 6 H). MS (ESI): C₄₃H₃₇N₃O₁₂S₂ 의 계산치 851.2, 측정치 852.1 [M + H]⁺.

[0417] (5-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1H-이미다졸-2-일)-1H-인돌-2-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(15xaa). 수율: 45.9%; mp 239-241°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 7.26 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95-3.97 (m, 15H). MS (ESI): C₃₁H₂₉N₃O₈ 의 계산치 571.2, 측정치 572.2 [M + H]⁺. HPLC2: t_R 4.09 min, 순도 96.3%.

[0418] 실례 7

[0419] (2-(1H-인돌-3-일)-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(17ya)의 합성 (제 13 도)



[0420]

[0421] 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-카복살데히드(8ya)의 합성: RT 에서 인돌-3-카복살데히드(8y) (100 mmol)의 에탄올 (500 mL) 용액에, 수산화 칼륨(1.1 당량)을 첨가했다. 혼합물을 완전한 가용화까지 교반했다. 에탄올을 진공에서 완전히 제거한 다음 잔류물을 아세톤(250 mL)에 용해한 후 염화 벤젠술포닐(1.1 당량, 110 mmol)을 첨가했다. 얻어진 반응 혼합물을 반 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하여 제거한 다음 그 여액을 농축시키고 메탄올에서 재결정화하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 33%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1 H),

8.25-8.39 (m, 2 H), 7.97-8.09 (m, 3 H), 7.69 (t, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H). MS (ESI): $C_{15}H_{11}NO_3S$ 의 계산치 285.1, 측정치 286.0 [M + H]⁺.

[0422] **3-(1*H*-이미다졸-2-일)-1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌(9ya)의 합성:** 0°C 에서 1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌-3-카복살데히드 (8ya) (100 mmol)의 에탄올(400 mL) 용액에, 40% 옥살데히드(글리옥살) 수용액(1.1 당량, 110 mmol) 그리고 29% 수산화 암모늄 수용액(10 당량, 1000 mmol)을 첨가했다.² RT 에서 2-3 일 교반한 후, 얻어진 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 이염화메탄으로 추출했다. 유기층은 진공에서 제거하고, 잔류물은 헥산/초산 에틸(4:1-2:1)을 용리액으로 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 제목의 화합물을 황색 분말로 수득했다. 수율: 12%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.82$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 4 H). MS (ESI): $C_{17}H_{13}N_3O_2S$ 의 계산치 323.1, 측정치 324.0 [M + H]⁺.

[0423] **1-(페닐술폴닐)-3-(1-(페닐술폴닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1*H*-인돌(10ya)의 합성:** 0°C 에서 3-(1*H*-이미다졸-2-일)-1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌(9ya) (20 mmol)의 무수 THF (300 mL) 용액에 수소화 나트륨(광유에서 60% 분산, 1.2 당량, 24 mmol)을 첨가한 다음 20 분 동안 교반했다.² 염화 벤젠술폴닐(1.2 당량, 24 mmol)을 첨가하여 얻은 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 200 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 희석시킨 후, 반응 혼합물을 초산 에틸 (600 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 5:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 40%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.02-8.08 (m, 4 H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.35-7.60 (m, 8 H), 7.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.10-7.16 (m, 3 H). MS (ESI): $C_{23}H_{17}N_3O_4S_2$ 의 계산치 463.1, 측정치 466.0 [M + Na]⁺.

[0424] **(1-(페닐술폴닐)-2-(1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(17yaa)의 합성:** -78°C 에서 1-(페닐술폴닐)-3-(1-(페닐술폴닐)-1*H*-이미다졸-2-일)-1*H*-인돌 (10ya) (5.0 mmol)의 무수 THF (100 mL) 용액에, 1.7 M *tert*-부틸리튬의 펜탄(1.2 당량, 6.0 mmol) 용액을 첨가한 다음 10 분 동안 교반했다. 염화 3,4,5-트리메톡시벤조일(1.2 당량, 6.0 mmol)의 THF 용액을 -78°C 에서 첨가한 다음 밤새 교반했다.² 얻어진 반응 혼합물을 100 mL 의 포화 NaHCO₃ 용액(수용액)으로 급냉시킨 다음 초산 에틸(300 mL)로 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 3:1)로 정제하여 백색 고형물을 수득했다. 수율: 30%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 7.65 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 7.55-7.58 (m, 5 H), 7.40 (s, 2 H), 7.33-7.36 (m, 3 H), 7.25 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.03 (s, 6 H). MS (ESI): $C_{33}H_{27}N_3O_8$ 의 계산치 657.0, 측정치 680.1 [M + Na]⁺.

[0425] **(2-(1*H*-인돌-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(17ya)의 합성:** (1-(페닐술폴닐)-2-(1-(페닐술폴닐)-1*H*-인돌-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (17yaa) (1 mmol)의 에탄올(40 mL) 및 물(4 mL) 용액에, 수산화 나트륨(10 당량, 10 mmol)을 첨가한 다음, 어두운 곳에서 환류 조건 하에 밤새 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 50 mL 의 물로 희석시킨 다음 초산 에틸(200 mL)로써 추출했다. 유기 층은 황산 마그네슘으로 건조시킨 뒤 농축했다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래프(헥산: 초산 에틸 1:1)로 정제하여 황색 고형물을 수득했다. 수율: 60%. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.48-7.52 (m, 3 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 4.00 (s, 6 H), 3.93 (s, 3 H). MS (ESI) $C_{21}H_{19}N_3O_4$ 의 계산치 377.1, 측정치 400.1 [M + Na]⁺. Mp 208-210 °C.

[0426] **실례 8**

[0427] **(2-(1*H*-인돌-5-일아미노)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논(화합물 55)의 합성 (제 15 도).**

[0428] 에탄올(50 mL)에 용해된 5-니트로-1*H*-인돌(11 g, 67.9 mmol) 및 Pd/C(5%; 1 g)의 혼합물을 40 psi 에서 3 시간 동안 수소화하였다. 얻어진 반응 혼합물을 여과한 다음 과다한 에탄올을 감압 하에서 증발시켰다. 고형 생성

물을 헥산에서 재결정화하여 순수 화합물 5-아미노인돌(**55-1**)을 수득했다. 수율: 92.5%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (br, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.50 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 133.0 (M + H)⁺.

[0429]

5-아마노인돌(8 g, 60.6 mmol)의 아세톤(150 mL) 용액을 벤조일이소시아네이트(9.88 g, 60. mmol)와 RT 에서 4 시간 동안 반응시켰다. 얻어진 고형물을 여과한 다음 THF(120 mL)에서 2 N NaOH 로 처리했다. 그 혼합물을 6 시간 동안 환류시킨 다음 RT 까지 온도를 상승시켰다. 용매는 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물은 물(20 mL)로 희석시킨 다음 1N HCl 로써 pH 7 까지 중화시켰다. 얻어진 고형물을 여과한 다음 진공 하에서 건조하여 5-인돌일티오우레아(**55-2**)를 수득했다. 5-인돌일티오우레아(0.01 mol) 및 에틸 브로모피루베이트(0.011 mol)를 3 mL 의 에탄올에 용해한 다음 2 시간 동안 환류를 유지했다. 반응을 냉각시킨 다음, 결정성의 2-(1*H*-인돌-5-일아미노)티아졸-4-카르복실산 에틸(**55-3**)을 여과, 수집하여 에탄올로 세척했다. 에틸 에스테르와 NaOH-에탄올 용액의 혼합물을 환류하여 2-(1*H*-인돌-5-일아미노)티아졸-4-카르복실산(**55-4**)를 수득했으며, 이는 다음 단계에 직접 사용되었다. 초산(2.5 mmol), EDCI(2.9 mmol), HOBt(2.6 mmol) 및 NMM(5.3 mmol)의 혼합물을 포함하는 CH₂Cl₂(30 mL)을 HNCH₃OCH₃HCl 염(2.6 mmol)에 첨가한 다음, RT 에서 교반을 밤새 계속했다. 얻어진 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(20 mL)로 희석시킨 다음, 물, 포화 NaHCO₃, 염수를 이용하여 차례로 세척하고 MgSO₄ 에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조생생물을 수득했으며, 이를 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 순수 화합물 2-(1*H*-인돌-5-일아미노)-*N,N*-메톡시-*N*-메틸티아졸-4-카르복사미드(**55-5**)를 수득했다(전체 5 단계 수율: 45.6%). -78°C 에서 5-브로모-1,2,3-트리메톡시벤젠(1.235 g, 5.0 mmol)의 30 mL THF 용액에, *n*-BuLi 의 헥산(2.5 N, 2.4 mL, 6 mmol) 용액을 Ar₂ 보호 하에 넣은 다음 10 분 동안 교반했다. 사인렘 아마이드(1 mmol)의 10 mL THF 를 리틀 제제에 첨가하고, RT 에서 2 시간 동안 교반했다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 급냉시키고, 에틸 에테르로 추출한 다음 MgSO₄ 로 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조생생물을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피에서 정제하여 순수 화합물 **55** 를 수득했다(51.7% 수율). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (br, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.46 (s, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.28 ~ 7.26 (m, 1 H), 7.15~7.12 (m, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 432.1 (M + Na)⁺, 408.0 (M - H)⁻.

[0430]

실례 9

[0431]

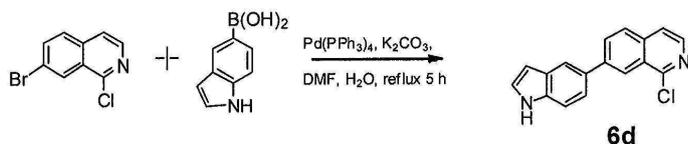
퀴놀린-밀이소퀴놀린-아릴 화합물들의 합성(제 16 도).

[0432]

7-브로모-1-클로로이솔린과 다양한 아릴보로닉산의 Suzuki 결합에 의해 일련의 화합물들을 제조했다.

[0433]

1-클로로-7-(1*H*-인돌-5-일)-이소퀴논의 합성(6d) (제 16C 도):

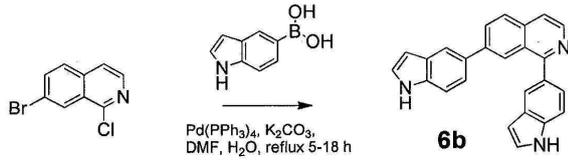


[0434]

[0435]

7-브로모-1-클로로이소퀴놀린(0.50 g, 2.1 mmol), 5-인돌보로릭산(0.40 g, 2.5 mmol), 테트라키스(트리페닐포스펜)팔라듐(0.035 g, .08 mmol), 탄산 칼륨(2.1 mL, 2 M, 4.1 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(11 mL)의 혼합물을 교반했으며, 동시에 헤드스페이스를 아르곤으로 30 분 동안 퍼지했다. 다음 혼합물을 16 시간 동안 환류한 후에 RT 까지 냉각되도록 하였다. 그 혼합물을 실리카겔의 베드를 통해 여과하여 물(50 mL)로 희석한 다음 초산 에틸(50 mL)로써 추출했다. 유기 층을 분리한 다음 NaOH(2 x 20 mL, 10 % aq.), 물(5 x 30 mL, 유기-수성 인터페이스에서 굴절률의 변경이 더 이상 나타나지 않을 때까지) 그리고 염화 암모늄(20 mL, 포화)으로 세척한다. 얻어진 유기 층은 실리카 겔에 흡수시켜 플래시 크로마토그래피(에틸 초산/헥산)을 수행하여 0.14 g(25 %)의 황색 고형물을 수득했다. MS(ESI): C₁₇H₁₁ClN₂ 의 계산치, 278.1, 측정치 301.0 [M + Na]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 6.56 - 6.58 (m, 1 H), 7.44 (t, *J* = 2.77 Hz, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 2 H), 7.93 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 - 8.20 (m, 1 H), 8.27 - 8.31 (m, 2 H), 8.43 (m, 1 H), 11.25 (brs, 1 H).

[0436] 1,7-비스-(1*H*-인돌-5-일)-이소퀴놀린(6b) (제 16E 도):

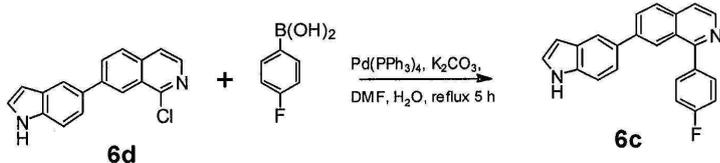


[0437]

[0438]

7-브로모-1-클로로이소퀴놀린(0.20 g, 2.1 mmol), 5-인돌레보로닉산(0.80 g, 5.0 mmol), 테트라키스(트리페닐 포스펜)팔라듐(0.19 g, 0.16 mmol), 탄산 칼륨(2.1 mL, 2 M, 4.1 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드(11 mL)의 혼합물을 교반하면서 헤드스페이스를 아르곤으로 30 분 동안 퍼지하였다. 다음 혼합물을 16 시간 동안 환류한 후에 RT 까지 냉각되도록 하였다. 그 혼합물을 실리카겔의 베드를 통해 여과하여 물(50 mL)로 희석한 다음 초산 에틸(50 mL)로써 추출했다. 유기 층을 분리한 다음 NaOH(2 x 20 mL, 10 % aq.), 물(5 x 30 mL, 유기-수성 인터페이스에서 굴절률의 변경이 더 이상 나타나지 않을 때까지) 그리고 염화 암모늄(20 mL, 포화)으로 세척한다. 얻어진 유기 층은 실리카 겔에 흡수시켜 플래시 크로마토그래피(에틸 초산/헥산)을 수행하여 0.29 g(39 %)의 황색 고형물을 수득했다. MS (ESI): $C_{25}H_{17}N_3$ 계산치, 359.1, 측정치 360.2 $[M + H]^+$ 382.1 $[M + Na]^+$, 및 358.0 $[M - H]^-$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.46 - 6.50 (m, 1 H) 6.52 - 6.59 (m, 1 H) 7.34 - 7.36 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 2 H) 7.42 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=5.49, 5.00$ Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.54 (d, $J=5.61$ Hz, 1 H) 11.18 (br. s., 1 H) 11.30 (br. s., 1 H) ppm.

[0439] 1-(4-플루오로-페닐)-7(1*H*-인돌-5-일)-이소퀴놀린(6c) (제 16D 도):

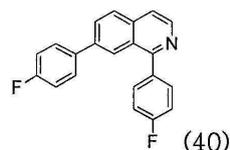


[0440]

[0441]

6d(0.20 g, 0.72 mmol), 4-플루오로페닐보르산(0.12 g, 0.86 mmol), 테트라키스(트리페닐포스펜)팔라듐(0.033 g, 0.03 mmol), 탄산 칼륨(0.72 mL, 2-M, 1.4 mmol), *N,N*-디메틸포름아미드(22 mL)의 혼합물을 교반하면서, 헤드스페이스를 아르곤으로 30 분 동안 퍼지하였다. 다음 혼합물을 16 시간 동안 환류한 후에 RT 까지 냉각되도록 하였다. 그 혼합물을 실리카겔의 베드를 통해 여과하여 물(50 mL)로 희석한 다음 초산 에틸(50 mL)로써 추출했다. 유기 층을 분리한 다음 NaOH(2 x 20 mL, 10 % aq.), 물(5 x 30 mL, 유기-수성 인터페이스에서 굴절률의 변경이 더 이상 나타나지 않을 때까지) 그리고 염화 암모늄(20 mL, 포화)으로 세척한다. 얻어진 유기 층은 실리카 겔에 흡수시켜 플래시 크로마토그래피(에틸 초산/헥산)을 수행하여 0.038 g(16 %)의 황색 고형물을 수득했다. MS(ESI): $C_{23}H_{15}FN_2$ 의 계산치, 338.12, 측정치 339.2 $[M + H]^+$ 및 361.2 $[M + Na]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.47 - 6.55 (m, 1 H), 6.80 (d, $J = 9.16$ Hz, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.62 (m, 3 H), 7.72 (d, $J = 8.85$ Hz, 2 H), 7.79 - 7.96 (m, 3 H), 11.18 (br. s., 1 H).

[0442] 1,7-비스-(4-플루오로-페닐)-이소퀴놀린 (40) (제 16A 도).



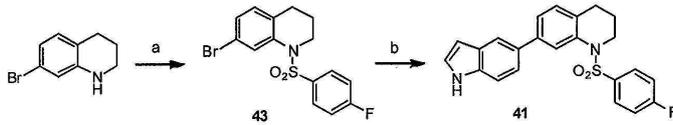
[0443]

[0444]

MS (ESI): $C_{21}H_{13}F_2N$ 의 계산치, 317.10, 측정치 318.1 $[M + H]^+$, 340.1 $[M + Na]^+$ 및 315.9 $[M - H]^-$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.31 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.41 (t, $J=8.54$ Hz, 2 H) 7.72 - 7.77 (m, 2 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 1 H) 8.09 - 8.19 (m, 3 H) 8.59 (br. s., 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) ppm.

[0445] 7-브로모-1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(43) 및 1-(4-플루오로-벤젠술포닐)-7-(1*H*-인돌-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(41). (제 16B 도).

[0446]



[0447]

80°C 에서 7-브로모-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(0.60 g, 2.8 mmol)을 염화 4-플루오로페닐술포닐(1.65 g, 8.49 mmol)의 피리딘(5 mL) 용액과 3 시간 동안 교반했다. 얻어진 혼합물을 냉각, 농축시킨 다음, 그 잔류물로 크로마토그래피(EtOAc/헥산 및 SiO₂)를 실시하여 845 mg 의 갈색 고형체(81 %)인 화합물 43 을 수득했다.

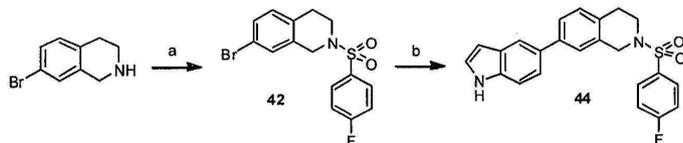
C₁₅H₁₃BrFNO₂S 368.98, 측정치 394.0 [M + Na]⁺ 및 367.8 [M - H]⁻. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ 1.58 - 1.67 (m, 2 H) 2.41 (t, J=6.71 Hz, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 2 H) 6.89 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 2 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) ppm.

[0448]

43(0.46 g, 1.3 mmol), 5-인돌레보로닉산(0.26 g, 1.6 mmol), 테트라키스(트리페닐포스펜)팔라듐(0.031 g, 0.03 mmol), 탄산 칼륨(1.35 mL, 2-M, 2.7 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(135 mL)를 교반하면서, 2 헤드 스페이스를 아르곤으로 30 분 동안 퍼지하였다. 다음 혼합물을 16 시간 동안 환류한 후에 RT 까지 냉각되도록 하였다. 그 혼합물을 실리카겔의 베드를 통해 여과하여 물(50 mL)로 희석한 다음 초산 에틸(50 mL)로써 추출했다. 유기 층을 분리한 다음 NaOH(2 x 20 mL, 10 % aq.), 물(5 x 30 mL, 유기-수성 인터페이스에서 굴절률의 변경이 더 이상 나타나지 않을 때까지) 그리고 염화 암모늄(20 mL, 포화)으로 세척한다. 얻어진 유기 층은 실리카겔에 흡수시켜 플래시 크로마토그래피(에틸 초산/헥산)을 수행하여 0.38 g(77 %)의 백색 결정 고형물인 화합물 41 을 수득했다. MS(ESI): C₂₃H₁₉FN₂O₂S, 406.12, 측정치 404.9 [M - H]⁻ and 429.1 [M + Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 - 1.66 (m, 2 H) 2.48 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 6.46 - 6.56 (m, 1 H) 7.14 (m, J=7.81 Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 4 H) 7.49 (m, J=8.54 Hz, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.85 - 7.94 (m, 1 H) 11.17 (br. s., 1 H) ppm.

[0449]

7-브로모-2-(4-플루오로-벤젠술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린(42) (제 16B 도).



[0450]

수율 23 %. C₁₅H₁₃BrFNO₂S, 369.0, 측정치 392.0 [M + Na]⁺ 및 367.7 [M - H]⁻. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.75 - 2.82 (m, 2 H) 3.32 (t, J=6.10 Hz, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, J=8.79 Hz, 2 H) 7.87 - 7.93 (m, 2 H) ppm.

[0452]

2-(4-플루오로-벤젠술포닐)-7-(1*H*-인돌-5-일)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린(44).

[0453]

수율 77 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.84 - 2.91 (m, 2 H) 3.35 (t, J=5.98 Hz, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.44 - 6.48 (m, 1 H) 7.17 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.51 (m, 3 H) 7.75 - 7.79 (m, 1 H) 7.89 - 7.96 (m, 1 H) 11.13 (br. s., 1 H) ppm.

[0454]

실례 10

[0455]

아릴-벤조일-이미다졸(ABI) 화합물들의 수용성 용해도 (제 17 도)

[0456]

수용성 용해도의 결정. 수용성 용해도를 결정하기 위하여, 각 화합물 1 mg 을 1 mL 의 물에 현탁한 다음 실온 (RT)에서 48 시간 동안 흔들었다. 현탁액을 10,000 rpm 에서 10 분 동안 원심분리한 뒤 0.22 μm 필터에서 여과했다. 각 화합물의 농도는 LC-MS 로 측정하였으며, 이 장비는 HP S1100 HPLC 기기(Agilent, Foster ceity, CA) 그리고 양이온 방식의 전자분무/이온 트랩 기기가 장착된 Bruker ESQUIRE MS 검출기(Bruker, Fremont, CA)로 구성된다. HPLC 에서는 역상 Nova-pak C18 컬럼(150mm × 3.9 mm, Waters, Milford, MA)을 사용했다. 사용한

이동상은 20:80 v/v 물/아세트니트릴이었다. MASS 에서는, 봉우리를 382 m/z(이미다졸 화합물의 경우) 그리고 399 m/z(티아졸 화합물의 경우)에서 각각 추출했다. 각 화합물의 농도는 다음 검정 방정식에 따라 MS 봉우리 면적에 의해 계산했다: $y=1.3295x + 114.24$ ($R^2=1.00$). 이 방정식을 얻은 표준 곡선(제 17 도)을 만들기 위하여, ABI 화합물 12ga 의 각 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 50, 100 μL 그리고 CA-4(구조: 제 19 도 참조)를 HPLC 에 주입하여 질량분석법에 의해 확인했다. 각 주입의 수량(ng)을 해당하는 상대적 질량 봉우리 면적에 대해 분류하여 제 17 도의 표준 곡선을 생성했다.

[0457] ABI 화합물 12ga 의 HPLC 체류 시간(1.5 분)을 80/20 메탄올/물의 이동상과 1 mL/분의 유속 그리고 역상 컬럼을 사용하여 그에 상응하는 티아졸 유사체(2.2 분)과 비교한 결과, 이미다졸 유도체가 그에 상응하는 티아졸 유사체보다 침수성이 더 큼을 나타냈다. ABI 화합물 12ga 의 logP 계산치와 그에 상응하는 티아졸 유사체는 각각 약 2.9 및 4.4 였다. 화합물 12ga 의 수용성 용해도는 13 $\mu\text{g/mL}$ 이었으며 이는 상응하는 티아졸(72 ng/mL)에 비해 약 200 배 더 컸다.

[0458] **실례 11**

[0459] **본 발명의 화합물들의 생물학적 평가:**

[0460] *실례 11A: 생체의 세포 성장 억제제.*

[0461] **전립선암 및 흑색종의 세포 배양과 세포독성 검정.** 모든 세포주는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 구입한 반면, 세포 배양 재료는 Cellgro Mediatech (Herndon, VA, USA)로부터 구매했다. 우리는 우리의 항류불린 화합물들의 항증식 활성도를 네 가지의 인체 전립선 세포주(LNCaP, DU 145, PC-3 및 PPC-1) 그리고 두 가지 인체 흑색종 세포주(A375 및 WM-164)에서 조사했다. 인체 난소 세포주 OVCAR-8 그리고 이것의 P-gp(NCI/ADR-RES)를 과발현하는 내성 세포주가 MDR 모델로서 사용되었다. 두 가지 난소 세포주 모두 국립암연구소(NCI)로부터 얻었다. 모든 세포주는 ATCC 혹은 NCI 에 의해 검사되고 인증되었다. 모든 전립선암 및 난소암 세포주들은 10% 우태 혈청(FBS)로 보충된 RPMI 1640 에서 배양되었다.

[0462] 흑색종 세포주들은 5% FBS, 1% 항생균/항진균 혼합물(Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, USA) 그리고 소인슐린(5 $\mu\text{g/mL}$; Sigma-Aldrich)으로 보충된 DMEM 에서 배양되었다. 항류불린 화합물의 세포독성 가능성은 96 시간의 처리 후 솔로포다민 B(SRB) 검정을 사용하여 평가했다.

[0463] 모든 보고된 화합물들은 먼저 생쥐 흑색종 세포주 B16-F1, 인체 흑색종 세포주(A375 및 WM-164) 그리고 전립선 세포주(DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1)에서 그 세포독성을 평가했다. 화합물 1h 그리고 다양한 암 환자들의 치료에 관한 제 II 상 임상 연구에 투입된 ABT-751(E7010, Abbott Laboratories/Eisai Co Ltd)를 콜히친-부위 결합제의 예로서 검정에 포함시켰다. 세포 성장 억제에 대한 IC₅₀ 값은 표 1, 2 및 3 에 나와 있다.

[0464] **결과:**

[0465] **표 1. B 고리 최적화 화합물들의 SAR**

B 고리	B 고리	IC ₅₀ ± SEM (nM)					
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
1a	1, 3-페닐	500±200	87±15	178	81	234	85
1b	4,6-피리미딘	>30000	>30000	6900	8300	7000	3700
1c	2,6-피리딘	39±12	30±14	33±3	32±2	27±2	25±1
1d	2,5-퓨란	151±24	27±8	35	21	23	20
1e	2,5-티아졸	12500±5200	13600±3800	>10000	>10000	>10000	>10000
1f	2,4-티오펜	72±15	15±6	26	12	17	15
1g	1,4-피페리딘	>30000	>30000	>20000	>20000	>20000	>20000
1h	2,4-티아졸	55±5	28±5	71±4	21±1	28±4	43±5
1i	3,5-이속사졸	>30000	>30000	>10000	>10000	>10000	>10000
36a	2,4-옥사졸	600±200	300±100	292	294	310	324
35a	2,4-옥사졸린	6500±800	500±100	1200±100	1200±100	1200±100	1100±100

[0466]

[0467] 표 2. 카보닐 링커 최적화 화합물들의 SAR

X 링커	IC ₅₀ ± SEM (nM)						
	B16-F1	A375	WM-164	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
1h C=O	55±5	28±5	64±4	71±4	21±1	28±4	43±5
2a C=CMe ₂	3800±1300	1900±800	3700±1200	2650	2470	1390	2040
2b CHOH	>30000	>30000	ND	>10000	>10000	>10000	>10000
2c-trans <i>syn</i> -C=C-CN	5400±2100	4600±1500	4900±1300	2280	890	580	900
2c-cis <i>anti</i> -C=C-CN	1200±300	1200±400	1000±200	~10000	~10000	1990	~10000
2d-cis <i>syn</i> -C=N-NH ₂	2000±800	900±300	ND	1210	1120	1800	872
2d-trans <i>anti</i> -C=N-NH ₂	1800±700	600±200	ND	1210	1040	1300	966
2e-cis <i>syn</i> -C=N-OH	300±100	200±100	ND*	102	120	189	160
2e-trans <i>anti</i> -C=N-OH	11400±2100	7800±1200	ND	>10000	>10000	>10000	>10000

[0468]

2f-cis <i>syn</i> -C=N-OMe	3800±1600	2900±1200	3400±1800	>10000	>10000	>10000	>10000
2f-trans <i>anti</i> -C=N-OMe	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
2g CONH	>30000	>30000	ND	>10000	>10000	>10000	>10000
2h NHCO	>30000	>30000	ND	>10000	>10000	>10000	>10000
2i 결합 (없음)	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
2j C=N-CN	60±21	28±12	27±13	42±2	27±1	23±2	20±1
3a <i>cis</i> -C=C	11000±2800	46500±23300	10600±5800	>10000	>10000	>10000	>10000
3b <i>trans</i> -C=C	32800±13000	>10000	30800±12000	>10000	>10000	>10000	>10000
4a S	2400±900	1600±400	2000±1200	>10000	>10000	2300±200	2300±100
4b SO ₂	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
4c SO	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
4d SO ₂ NH ₂	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000

*ND = 결정되지 않음

[0469]

[0470] 표 3. 향상된 수용성 용해도를 가진 변형된 화합물의 항증식 활성도

A 파트	IC ₅₀ ± SEM (nM)					
	B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
58a 4-OTBDMSPH	500±200	700±300	434±30	183±24	549	246±8
2l 4-OHPh	110	100	116	87	103	76
62a 2-인돌일	43±21	19±9	32	24	28	28
66a 5-인돌일	25±13	8±1	13	7	10	8
68a 4-BocNHCH ₂ Ph	2900±400	7900±500	4400	3100	2600	2700
2r 4-NH ₂ CH ₂ Ph	38±11	41±13	25	80	13	34
2s 4-NHMeCH ₂ Ph	>10000	>10000	~10000	>10000	114±80	~1000
2u 4-NMe ₂ CH ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	1025±200	>10000
5a PhNH	65±12	45±8	70±4	57±3	51±1	54±1
5Hb 4-CH ₃ PhNH	ND*	ND	35±1	38±2	35±1	36±1
5c 4-FPhNH	ND	ND	63±1	43±1	41±1	37±1
1h Ph	55±5	28±5	71±4	21±1	28±4	43±5
ABT-751	2127±351	1111±108	839±719	786±89	658±117	701±307

*ND = 결정되지 않음

[0471]

[0472] 대안 "B" 고리 화합물의 SAR. 첫째 시리즈는 티아졸 "B" 고리에 대한 대안을 대상으로 했다. 따라서 일련의 헤테로사이클 "B" 고리를 검사했다. 표 1 에 보이는 것과 같이, 티아졸의 성공적인 대체는 피리딘 1c, 퓨란 1d 및

티오펜 **1f** 이었다. IC₅₀s 값들(전립선암에 대해 12 nM ~ 35 nM)은 티아졸 화합물 **1h** 에 가깝다. 페닐(**1a**), 옥사졸린(**35a**) 및 옥사졸(**36a**)은 개입시켰을 때 활성도를 수백 나노몰 범위에서 유지시켰다. 그러나 뒤바뀐 2,5-티아졸 및 3,5-이속사졸(**1e** 및 **1i**, IC₅₀: > 10 μM)인 피리미딘(**1b**, IC₅₀: 3.7~8.3 μM)을 개입시켰을 때 분명한 효능의 손실을 유발했다. 피페리딘 (**1g**)의 포화 고리에 대한 "B" 고리의 변형 또한 활성도를 완전히 없앴다 (IC₅₀>20 μM).

[0473] **대안 링커들의 SAR.** 생체 내 간 대사 안정성 연구의 결과는, SMART 화합물들에서 "B" 및 "C" 고리 사이의 카보닐 링커가 주로 카보닐 환원으로 인하여 짧은 반감기(5-17 분)을 초래했다. 이러한 케톤의 비활성 히드록실 링커 화합물 **2b** 로의 환원을 차단할 목적으로, 둘째 시리즈 화합물의 카보닐 링커는 변형되었다(**표 2**). 카보닐 링커를 이중 결합(**2a**, **3a** 및 **3b**), 아미드(**2g**, **2h**), 옥심(**2e-시스, 트랜스** 및 **2f-시스, 트랜스**), 하이드라지드(**2d-시스, 2d-트랜스**), 아크릴로니트릴(**2c-트랜스, 2c-시스**), 시아노이민(**2j**), 술폰아미드(**4d**), 황에테르(**4a**), 술폰닐 및 술폰화합물들(**4b, 4c**)로써 교체했다. "B"와 "C" 고리 사이에 어떠한 링커도 없는 직접 연결 화합물 **2i** 또한 제조했다. 세 가지의 링커 변형 가운데에서, 시아노이민 링크(**2j**)만이 카보닐 화합물과 비교할 때 희망적인 가능성(20 ~ 60 nM)을 보여주었으며, 생체의 기전 연구에서는 인체 간 마이크로솜에서 **2j** 의 반감기는 5 분 미만으로 나타났다. 케톤 환원이 차단되더라도, 화합물 **2j** 에서 새로운 대사 책임을 개입시킬 수 있는 것으로 사료된다. 이중 결합, 옥심 및 하이드라지드를 포함하는 화합물들의 이성질체 쌍들을 분리했다. 화합물 **3a** 는 CA-4 의 구조(**제 19 도**)를 흉내내도록 설계했으며, 이 구조는 두 개의 아릴 고리 사이에 시스-C=C 를 포함하지만, 불행하게도 **3a** 및 다른 이성질체 쌍들은 C=O 링커의 교체 후 활성도를 상실했다. 한 가지 흥미로운 현상은 **2e-시스**(0.1 ~ 0.3 μM)의 *syn*-이성질체의 활성도가 *anti*-이성질체 **2e-트랜스**(>10 μM)보다 10 배 더 큼을 보여준 것이다. 인체 간 마이크로솜에서 **2e-시스**의 반감기는 35 분으로 연장된 반면, 화합물 **2d** 의 반감기는 55 분으로 늘릴 수 있다. 그러나 **2d** 의 감소된 활성도(~1 μM) 또한 이들의 효능을 감소시켰다.

[0474] 실례 11B: 본 발명의 화합물들의 수용성 용해도.

[0475] 약물의 용해도는 Multiscreen Solubility Filter Plate(Millipore Corporate, Billerica, MA)와 LC-MS/MS 를 결합하여 결정했다. 간단히 설명하면, 198 μL 의 인산염으로 완충된 염수(PBS) 완충액(pH 7.4)을 96-웰 플레이트에 넣은 다음, 2 μL 의 10 mM 시험 화합물(DMSO 사용)을 떨어뜨리고 RT(N = 3)에서 1.5 시간 동안 살살 흔들어서(200-300 rpm) 혼합했다. 플레이트를 800 g 에서 5 분 원심분리한 다음 그 여액을 사용하여 아래에 설명한 바와 같이 LC-MS/MS 에 의하여 시험 화합물의 농도와 용해도를 결정했다.

[0476] **항류블린 제제에 대한 극성 및 이온화 가능한 기들의 개입.** SMART 제제들의 주요 한계 가운데 하나는 낮은 수용성 용해도이다. Tween 80 과 같은 계면활성제들을 생체내 SMART 거동의 연구에 사용했으며, 바람직한 결과가 얻어졌다. 그러나 이러한 계면활성제들은 생물학적으로 활성적이므로 다수의 부작용을 일으킨다. 더욱이 **1h** 의 낮은 수용성 용해도는 낮은 경우 생존가능성(3.3%, **표 4**)를 초래한 것으로 사료되었다. 셋째 시리즈의 화합물에서는, 히드록실이나 인돌일과 같은 극성 기를 개입시킴으로써 수용성 용해도가 효능에 미치는 영향 없이 성공적으로 증가하였다. 또한, 아미노나 알킬 아미노기와 같은 이온 가능한 기들은 "A" 고리 *para*-위치에 개입시켰다. **제 5 도** 및 **표 3** 에서 보는 바와 같이, "A" 고리에 인돌일기 특히 5-인돌일(**66a**, 7~25 nM)을 개입시켰을 때, 4-OH 화합물 **2l**(76-116 nM)과 비교해서 그 효능이 증가했다. "A" 고리 *para* 위치의 아미노메틸(-CH₂NH₂) 또한 효능을 유지했지만(**2r**, 13-80 nM), *p*-NHMe (**2s**) 또는 *p*-NMe₂(**2u**)는 활성도를 없앴다. **제 18 도**에서 보는 바와 같이, 수용성 용해도의 추정을 위한 분석적 측정에 의하면 PBS 에서의 인돌일 화합물 **66a** 의 용해도가 1.1 μg/mL(화합물 **1h**)에서 3.8 μg/mL 로 증가했다. 아미노메틸 화합물 **2r** 은 HCl 염으로 전환되었으며, 이는 용해도를 35 배 이상(> 35μg/mL)으로 증가시켰다. 화합물 **2r** 이 만족스러운 용해도를 나타냈지만, 이 화합물에 대한 약동학적 연구는 여전히 매우 불량한 생체이용율(F% = 0.2%)을 보여주었다. 화합물 **2r** 이 위에서 이온화되었으므로 순환계에 흡수되지 않았던 것으로 사료된다.

[0477] 실례 11C: 약동학적 연구

[0478] **약물동태학 연구.** Sprague-Dawley 암컷 쥐(n = 3 or 4; 254 ± 4 g)는 Harlan Inc. (Indianapolis, IN)로부터 구입했다. 쥐의 중심 정맥 삽관은 Braintree Scientific Inc. (Braintree, MA)로부터 구입했다. 동물들은 동물 시설에 도착하는 즉시 온도가 조절되는 방(20-22 °C)에서 12 시간 명/암 주기로써 3 일 동안 순응시킨 다음 치료에 사용되었다. 화합물 **1h** 는 2.5 mg/kg (in DMSO/PEG300, 2/8) 용량으로 경정맥 도관에 정맥주입으로 투여한 반면, **5Ha** 및 **5Hc** 는 5 mg/kg(in DMSO/PEG300, 1/9)의 용량으로 투여했다. 동등한 부피의 헤파린화 염수를 제거된 혈액의 대체를 위해 주입했으며, 혈액 샘플(250 μL)은 10, 20, 30 분 그리고 1, 2, 4, 8, 12, 24 시간에

경정맥 상관을 통해 채집했다. 화합물 **1h**, **5Ha** 및 **5Hc** 는 10 mg/kg (in Tween80/DMSO/H₂O, 2/1/7) 용량을 경구 섭생으로 주었다(p.o.) 경구 투여 후 모든 혈액 샘플(250 μL)은 30, 60, 90 분, 120 분, 150 분, 180 분, 210 분, 240 분, 그리고 8, 12, 24 시간 간격으로 경정맥 삽관을 통해 채집했다. 헤파린화 주사기와 바이알은 혈액 채집 이전에 준비했다. 혈장 샘플은 혈액 샘플은 8,000 g 에서 5 분 동안 원심분리하여 만들었다. 모든 혈장 샘플은 분석할 때까지 -80 °C 에서 즉시 보관했다.

[0479] 피분석물은 200 μL 의 내부 표준((3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄)을 함유하는 200 nM 의 아세트니트릴 및 100 μL 의 혈장으로부터 추출했다. 이 샘플은 철저히 혼합한 후 원심분리하고, 유기 추출물은 오토샘플러로 이전하여 LC-MS/MS 분석을 수행했다. 가장 민감한 신도를 얻기 위하여, 다중 반응 탐색법(MRM) mode, *m/z* 356 스캔 → 188(화합물 **1h**), *m/z* 371 → 203(화합물 **5Ha**), *m/z* 389 → 221(화합물 **5Hc**) 및 *m/z* 309 → 171(내부 표준)을 사용했다. 약동학적 매개변수들은 비구획화 분석을 사용하여 결정했다(WinNonlin, Pharsight Corporation, Mountain View, CA)

[0480] **결과:**

[0481] **표 4. 생체 내 시험한 화합물들의 약동학적 매개변수.**

경로	1h		2r		5Ha		5Hc	
	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO
N ^a	4	3	3	3	3	3	3	3
용량(mg/kg)	2.5	10	2.5	4	5	10	5	10
CL ^b (mL/min/kg)	7.7 ± 1.0	-	22 ± 13	-	17 ± 3	-	13 ± 2	-
V _{ss} ^c (L/kg)	4.9 ± 1.9	-	0.33 ± 0.25	-	1.4 ± 0.2	-	1.4 ± 0.2	-
AUC ^d (min*mg/mL)	279 ± 53	37 ± 20	139 ± 77	0.4	296 ± 46	65 ± 20	381 ± 65	160 ± 13
C _{max} ^e (ng/mL)	3816 ± 509	212	3.2 ± 1.6	3794 ± 1580	4198 ± 438	814 ± 25	3349 ± 686	1262 ± 362
F ^f (%)	3.3		0.2		11		21	

^a 쥐의 숫자. ^b 전신 청소. ^c 정맥 내 투여 후 배포 부피. ^d 정맥 내 투여 후 곡선 아래의 면적,

시간에 대해 적분한 약물 농도 및 경구 투여 후 시간에 대해 적분한 약물 농도. ^e 정맥 내

투여 후 최대 혈장 농도. ^f 퍼센트 경구 생물가용도.

[0482]

[0483] **경구 생물가용도의 향상을 위한 치환된 메톡시벤조일 아릴 티아졸(SMART) 분자의 변형.** 백산이나 빈블라스틴과 같은 다수의 활성된 튜블린 목표 항암 약물들은 낮은 경구 생체이용률 때문에 정맥내 투여를 요구한다. 경구 생물 가용도는 복잡한 매개변수로서 용해도, 투과도, 대사 안정성과 같은 다수의 화학적 및 생리학적 과정들이 관여한다. 이러한 튜블린 억제제의 용해도가 **5a-c(제 6 도)**와 같이 "A" 및 "B" 고리 사이에 아미노 링커를 삽입하여 향상되었으며, **표 3** 은 NH 다리 화합물들(**5a-c**)은 **1h** 와 그 효능(35~ 65 nM)은 유사하며 용해도(**5a** 와 **5c** 각각 15 및 19 μg/mL)는 증가했지만(**제 18 도**), 이들은 ABT-751(**표 3** 및 ABT-751 의 구조는 **제 19 도**)보다 20 배 이상 더 활성도가 높았다.

[0484] 쥐를 이용한 약동학적 연구를 수행하여, 이러한 새 화합물들이 화합물 **1h** 에 비해 향상된 생물가용도를 나타내는지 여부를 결정했다(**표 4**). 얻어진 데이터는 **5Hc**(5c 의 HCl 염)가 **1h** 에 비교하여 경구 경로에 의한 노출(AUC)이 4.3 배 이상 더 크음을 잘 보여주었으며, 이는 아미노 링커에 의해 향상된 수용성 용해도가 경구 생체이용율을 성공적으로 향상시켰음을 제안한다. 또한, 경구 투여에 의한 **5Ha** 및 **5Hc** 의 최대농도(C_{max})는 각각 814 및 1262 ng/mL 이었다. **1h** 의 C_{max} 는 단지 212 ng/mL 이었다. 전반적으로 **5Ha** 및 **5Hc** 의 생물가용도는 **1h** 의 3.3%로부터 11% 및 21%로 각각 증가했다(**표 4**). 화합물 **5Hc** 는 중간의 청소, 중간의 분포부피, 그리고 허용 가능한 경구 생체이용율을 나타냈다. 이 데이터는 이러한 새로 합성된 아미노 연결 화합물들이 새로운 등급의 경구적으로 생체이용 가능한 항튜블린 제제로서 개발될 수 있는 효능과 PK 프로필을 가짐을 시사한다.

[0485] 실례 11D: 본 발명의 화합물들에 의한 생체 외 튜블린 중합 억제.

[0486] **생체의 튜블린 중합 분석.** 우뇌 튜블린(0.4 mg, 순도 97% 이상) (Cytoskeleton, Denver, CO)을 10 μM 의 시험 화합물과 혼합시킨 다음 pH 6.9 의 100 μl 표준 튜블린 완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA 및 1 mM GTP)에서 배양했다. 흡광도는 SYNERGY 4 Microplate Reader (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT)를 사용

하여 340 nm 의 화장에서 1 분마다 20 분 동안 측정했다. 분광광도계는 튜블린 중합을 위해 37°C 에 설정했다.

결과:

선택된 효능 있는 화합물들 **1c**, **2j**, **66a** 및 **5a** 에 의한 튜블린 중합이 억제 세 가지 모두를 설계 전략(대체 B-고리, 신규 링커 및 용해화 부분)에 의해 조사했으며 화합물 **1h** 와 비교했다. 최소의 튜블린(순도 97% 초과)을 개별화합물(10 μM)로 배양하여 화합물의 튜블린 중합에 대한 영향을 시험했다(제 20 도). 20 분의 배양 후, 튜블린 중합은 **1h** 에 의하여 부형제와 비교 시 47% 억제되었다. **1c** 및 **2j** 모두 20 분의 후 중합의 64%를 억제했으며, 억제 형태는 각각 달랐다. 화합물 **5a** 및 **66a** 는 각각 78% 및 81%의 더 큰 억제를 제공했다. 이러한 데이터는 이 화합물들이 강력한 항튜블린 중합 활성도를 나타내며 이는 이들의 세포독성과 잘 상응하는 시사한다.

실례 11E: 치환된 메톡시 벤조일 아릴 티아졸(SMART) 화합물들이 P-당단백질 중재된 다약제 내성을 극복하다.

P-당단백질(P-gp) 시스템은 ATP-의존성 약물 배출 펌프로써 작용하여 다양한 구조적으로 광범위한 세포독성 화합물들을 활성적으로 제거하는 다약제 내성(MDR)의 일차 생리학적 기전으로 보인다. 이러한 화합물들의 강화된 배출은 세포 내 축적을 감소시키므로 세포독성도 감소시킨다. 그러므로 약물 내성에 감수성이 없는 신규 화합물들은 치료와 경제적인 가치가 높을 수 있다. P-gp 뿐만 아니라, 임상적으로 사용되는 항튜블린 제제들은 다른 내성 기준도 갖고 있으며, 미세관 역학의 변화와 β-튜블린의 변이가 이에 속하며 택산에 대한 감도를 제한하는 것으로 알려져 있다. 본 발명의 항튜블린 화합물들을 난소암 세포주 OVCAR-8(어미) 그리고 P-gp 과잉발현 NCI/ADR-RES 세포주에 대하여 시험했다(표 5).

결과:

표 5. 선택된 화합물들의 P-gp 과잉발현된 MDR 세포주에 대한 항증식 활성도.

화합물	IC ₅₀ (nM)		내성 요인
	OVCAR-8	NCI/ADR-RES	
1c	33±3	13±0.8	0.4
2j	34±2	14±1	0.4
66a	10±3	4±2	0.4
2r	26±2	11±2	0.4
5a	46 ±6	27	0.6
5b	28	21	0.8
5c	44±3	25±6	0.6
1h	35±2	13±1	0.4
파클리탁셀*	4.7±0.1	6263±634	1333
빈블라스틴	3.9±0.1	582±57	149
콜히친	17±1	1113±79	65

특히, 본 발명의 항튜블린 화합물들은 OVCAR-8 및 NCI/ADR-RES 세포주들에 대해 효능이 동등한 항증식 효과를 확실히 보였으며, 이것은 이 화합물들이 P-gp 기질이 아니며 P-gp-독점적 방식으로 기능함을 시사한다. 이러한 특징은 NCI/ADR-RES 세포에서 파클리탁셀, 빈블라스틴 및 콜히친과 뚜렷이 다른 것이다.

다약제 내성의 중앙 세포주에서 허용가능한 경구 생체이용율과 동등한 효능의 활성도를 가진 새로운 시리즈의 튜블린 중합 억제제들이 발견되었다. 의학적 화학 노력은 SMART 화합물 **1h** 의 최적화로부터 비롯된다. "B" 고리에서 다르게 치환된 아릴에 대한 화학적 변형 그리고 "B" 및 "C" 고리 사이의 연결을, 암 세포에 대한 생체의 생물학적 평가를 기반으로 조사했다. SAR 연구 결과에 의하면 최적의 "B" 고리에는 피리딘(**1c**), 티오펜(**1f**), 및 퓨란(**1d**)가 포함되며, 이들은 우수한 생체의 효능을 유지하는 것으로 나타났다. "B" 및 "C" 고리 사이의 카보닐 링커를 시아노이민(**2j**)으로 교체하면 활성도가 증가될 것이다. 수용성 용해도와 생체이용율의 증가를 위하여 구조 변형을 수행했다. "A" 및 "B" 고리 사이의 아미노기를 개입시켜 화합물 **5a-c** 를 얻었으며, 이들은 시험한 암 세포들은 물론 MDR(+) 및 MDR(-) 세포주에 대해서도 유사한 생체의 생체이용율 모두 **1h** 에 크게 향상되었다. 그러므로 이 새로운 항튜블린 화합물들은 암의 치료에 있어서 매우 유용할 수 있는 새로운 화합물의 예열을 의미한다.

실례 12

[0497] **본 발명의 화합물들의 항증식 활성도.**

[0498] 본 발명의 방법에 의해 제조된 유사체들의 항증식 활성도는 표 6 및 6A 에 나와있다.

[0499] **표 6**

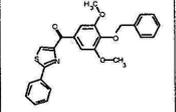
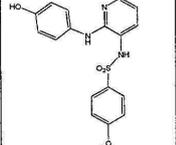
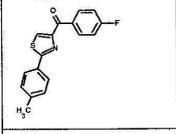
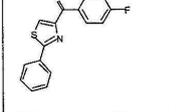
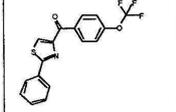
[0500] IC₅₀ ± SEM (nM)

ID	LNCaP	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES-SA	MES-SA/Dx5	OVCAR-8	NCI/ADR-RES
파클리탁셀	1.7	4.8	5.1	2.3	12	17		2.7	6.6	4.7	6263
빈블라스틴	1.1	2.1	1.8	1.1	1	4.7		1.4	16	3.9	582
폴리헥	16	11	10	20	20	29		8.4	22	17	1113
1k	101	101	140	84	100	245	220				
2k	6	13	12	8	33	43		11	19	34	12
2m	19	8.7	6.9	6.2	11	21					
2n	101	131	143	99	210	290					
2o	65	73	121	73	38	42					
2p	>10000	2385	1899	1079	2200	16560					
2q	>10000	>10000	>10000	>10000	>20000	>20000					
5c-HCl	53	53	70	43							
6d	703	908	1637	929							

[0501] *ND: 결정되지 않았음

[0502] **표 6A**

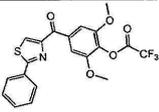
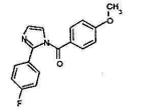
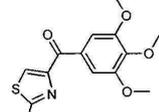
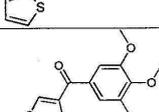
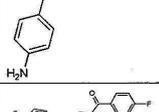
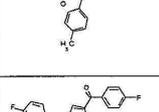
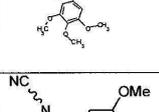
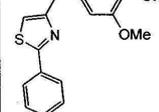
[0503] IC₅₀ (nM)

구조	ID	LNCaP	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES-SA	MES-SA/Dx5	OVCAR-8	NCI/ADR-RES
	8	346	704	580	230	318	570	404				
	9	~10000	~10000	~10000	~10000							
	10	658	786	839	701	1111	2127	661				
	11	>10000	>10000	~10000	~10000	3470	4900	4700				
	12	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000					
	13	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000				

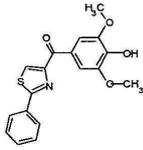
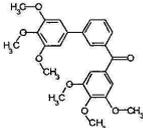
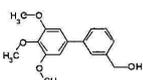
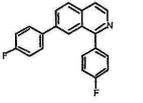
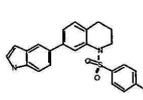
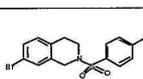
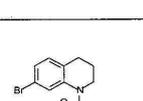
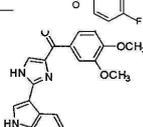
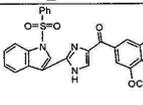
[0504]

구조	ID	LNCaP	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES- -SA	MES- SA/Dx5	OVCA R-8	NCI/AD R-RES
	14	>10000	>1000 0	>1000 0	>1000 0	>1000 0	>1000 0					
	16	>10000	>1000 0	>1000 0	>1000 0	15200	6900					
	17	2100	1900	2600	1300	4300	9800					
	18	~10000	~1000 0	~1000 0	~1000 0							
	19	>20000	>2000 0	>2000 0	>2000 0	>2000 0	>2000 0					
	20	1452	>1000 0	642	633	2300	3100	1300				
	21	314	403	435	216	383	924	408				
	22	>20000	>2000 0	>2000 0	>2000 0	>2000 0	>2000 0					

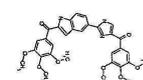
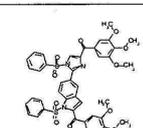
[0505]

구조	ID	LNCAp	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES-SA	MES-SA/Dx5	OVCAR-8	NCI/ADR-RES
	23	~10000	~10000	~10000	~10000							
	24	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000				
	25	48	44	24	13	20	38					
	26	23	16	16	15	11	14					
	29	1788	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000					
	30	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000					
	32	1664	2291	4601	1170	2700	>10000	2600				
	33	>2000	>2000	>2000	>2000	9800	>20000					

[0506]

구조	ID	LNCAp	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES-SA	MES-SA/Dx5	OVCAR-8	NCI/ADR-RES
	34	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000				
	35	1500	40100	21900	15000							
	39	4300	32500	16800	21400							
	40	13400	19600	18400	6200							
	41	15750	18170	17040	>20000							
	42	43590	23790	24880	>20000							
	43	12690	14720	17210	>20000							
	17ya	12	10	17	21	17.35	32.94	12.08				
	17yaa	233.7	148.3	592.1	208.9	481.2	538.7	467.6				

[0507]

구조	ID	LNCAp	PC-3	DU 145	PPC-1	A375	B16-F1	WM164	MES-SA	MES-SA/Dx5	OVCAR-8	NCI/ADR-RES
	15xaa	1068	2628	5917	4575	1800	1390	1700				
	16xaa	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000				

[0508]

[0509]

실시예 13

[0510]

본 발명의 아이소퀴놀린 파생물의 생체학적 평가

[0511]

세포배양.

[0512]

LNCAp, PC-3, DU-145, PPC-1, MES-SA, 및 MES-SA/DX 은 ATCC (로크빌, 메릴랜드 주)로부터 입수했다. ATCC 에서 입수된 전 세포는 즉시 확장하고 동결해서 동일한 배치세포의 동결된 유리병으로부터 세포주가 2-3 개월마다 재개시될 수 있게 했다. 이중이식 진행연구는 PC-3 연구 개시 전 4 개월 이내에 Research Animal Diagnostic Laboratory 사 (콜롬비아, 미주리 주) 에서 입증 되었다. 이중간의 오염에 대한 사항은 PCR 에 의하여 실험되었

고 세포주의 특성은 유전적 프로파일을 만들어서 확인했다. MES-SA 및 MES-SA/DX5 은 10% 소태아혈청이 보강된 2 mM 글루타민이 포함되어 있는 McCoy's 5A Medium 에 보관했다. 이외의 전 세포는 2 밀리미터 및 10% FBS 의 RPMI-1640 매체에 보관유지 되었다.

[0513] **성장 억제 시금.**

[0514] 시험 화합물의 독성 및 항증식성 활동은 슬포로다민 B (SRB) 시금을 사용한 다수의 세포주에서 조사되었다. 배양세포는 96-정판 (well plate)에 각각 상이한 농도가 포함된 시험 화합물의 매체에 96 시간 배양되었다. 세포는 SBR 용액으로 착색 했다. 광학농도는 microplate reader (Dynex Technologies, 샴티, 버지니아 주)을 사용하여 540nm 에서 감별되었다. 세포증식억제 대 약물 농도 비율을 구성하고 처치 되지 않은 통제(IC₅₀)와 비교하여 50% 세포증식을 억제하는 농도를 감별하였다. 이 감별은 WinNonlin software (Pharsight Corporation, 카리, 노스캐롤라이나 주)를 사용하여 비선형 최소 제곱법에 의하여 취득하였다.

[0515] **세포 주기 분석.**

[0516] 세포 주기 분배는 프로피디움 요오드 화합물(PI) 착색으로 결정되었다. 처리된 세포는 PBS로 세척하고 70% 냉각된 에타놀에 밤새껏 남겨두었다. 그후 세포는 RNase A (300 µg/mL)에서 37 °C에서 30분간 20 µg/mL의 PI로 착색되었다. 세포 주기 분배는 테네시 주 Tennessee Health Science Center 대학교의 분석서비스를 이용하여 분석하였다.

[0517] **체외 물질대사 연구.**

[0518] 양쪽 단계 I 에 있어서, 배양기 혼합물은 65 mM 포타슘 완충액(pH 7.4)로 1 mg/mL 간 마이크로솜 프로틴, 3 mM 화합물 M NADPH, 및 0.5 µM 시험물로 구성되어 있다. 반응 메타놀의 농도 (기질 녹임에 사용됨)는 1% (v/v) 이었다. 배양 총용량은 200 µL 이며 반응 혼합물은 37 °C 에서 배양되었다. 시험 복합물의 안전성 곡선을 만들기 위한 실험으로 잔여물 분석을 위하여 배양을 10, 20, 30, 60, 및 90 분 간격으로 중지했다. 전반응이 200 µL 의 냉각된 아세토니트릴로 중단되었다. 그후 샘플은 5 분간 3000g 로 원심분리되었고 상층액은 LC-MS/MS 을 사용하여 분석되었다.

[0519] **실험용 쥐를 이용한 약학 연구**

[0520] 수컷 ICR 쥐(5-6 주, 20-25 g)를 실험에 사용하였다. 6a, 6b, 및 6c 에 관련, 5mg/kg 의 용량이 the i.v., i.p., 및 p.o. 경로로 투여되었다. I.v. 용량은 정맥꼬리로 투여되었다. 매번, 3-4 아이소푸루란 (Baxter Healthcare, Deerfield, IL)을 이용하여 마린의 쥐를 안락사 시켰다. 배부대정맥으로 혈액샘플(매번 최대 600 µL 까지)을 취득하였다. 그후 샘플은 - 20 °C 로 보관되었다. 플라스마 단백질은 아이소푸루란 (마우스 플라스마 150 µL, 내부 표준 포함)을 이용하여 100 µL 의 마우스 플라스마로 침전시켰다.

[0521] **체외 항암성 효험 연구.**

[0522] PC-3 세포 (2.5×10⁶ cells/site) 플러스 Matrigel (BD biosciences, San Jose, CA)를 피하로 숫 nu/nu쥐의 측면으로 투하되었다. 종양크기를 매 2-4 일간 칼리퍼스를 사용하여 측정하고 $V = \pi / 6 \times (\text{길이}) \times (\text{폭})^2$ 로 계산되었다 [13]. 종양이 대략 100~150 mm³ 가 된 경우 약물 치료를 개시했다. 통제그룹은 (20% Captex200 in Tween80)로 치료하였다. 치료기간동안 종양 크기와 체중을 매 2-4일 측정했다.

[0523] **백혈구 측정**

[0524] 매 효험조사 끝에 누드 마우스로부터 백혈구를 취득했다. 혈구 계산기를 사용 백혈구세포 수를 계산하기 위하여 10 µL의 혈액샘플이 190 µL의 2% 아세트산을 이용하여 희석되었다. 빛을 적당하게 조정하여 혈구계산기에 짙은 점으로 백혈구가 나타났다. 각 샘플의 백혈구수 희석 후 1시간 이내에 두 번씩 세어서 그 평균을 계산하였다.

[0525] **결과**

[0526] 테이블 7. 각 상이한 암 세포주에서 아이소퀴놀린의 항암성 효력 및 MDR 세포주 당단백질

	IC ₅₀ (nM)			빈블라스틴	도세타셀
	6a	6b	6c		
LNCaP	80.6 ± 17.1	98.1 ± 17.9	38.3 ± 9.7	3.4 ± 0.9	4.7 ± 1.3
PC-3	64.4 ± 12.2	71.8 ± 9.1	25.6 ± 8.3	1.4 ± 0.3	6.3 ± 0.4
DU-145	91.7 ± 10.2	113.4 ± 21.4	46.6 ± 13.8	2.6 ± 1.0	5.2 ± 1.0
PPC-1	60.6 ± 3.4	47.9 ± 10.0	27.7 ± 4.5	1.1 ± 0.4	2.7 ± 1.0
P-gp					
MES-SA	78.2 ± 1.8	129.8 ± 38.0	35.6 ± 2.8	2.3 ± 0.8	5.9 ± 1.1
MES-SA/DX5	119.4 ± 0.4	177.8 ± 32.8	59.2 ± 0.1	45.7 ± 5.3	76.4 ± 8.7
저항인자	1.5	1.4	1.7	20	13

주의: P-gp 는 MES-SA/DX5 로 표시됨. 저항인자(RF)는 부모 세포계의 저항 세포에 대한 IC₅₀ 수치의 비율로 계산됨. 전 실험은 최소 3 번씩 반복함
ND 감별되지 않음.

[0527]

[0528] 테이블 8. 화합물 6a, 6b, 6c PC-3 세포를 G₂M 단계에서 수용함

	G ₂ M 단계 EC ₅₀ (nM) 수용
6a	53.4
6b	91.9
6c	23.3

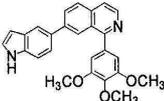
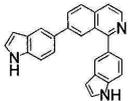
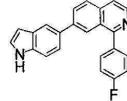
[0529]

[0530] 테이블 9. 마우스, 생쥐, 햄스터, 토끼, 기니피그, 개, 원숭이, 및 인간 간 마이크로솜에서 반감기 요약 (단계 I 경로).

	T _{1/2} (분)		
	6a	6b	6c
마우스	3.4	10	13
생쥐	12	9	14
햄스터	6	11	20
토끼	17	16	16
기니피그	15	15	8
개	13	30	29
원숭이	16	13	9
인간	32	40	47

[0531]

[0532] 테이블 10. 마우스에서 화합물 6a, 6b, 및 6c 의 약물동력특성 요약

	6a	6b	6c
			
MW	410.5	359.4	338.4
IV CL (mL*min ⁻¹ kg ⁻¹)	51	14	30
IV V _d (L*kg ⁻¹)	2.3	1.1	1.8
IP C _{max} (ng/mL)	678.4	1500	1100
IP AUC (min*mg/mL)	59	218	55
IP Bioavailability	60	60	33
PO C _{max} (ng/mL)	6.7	50	50
AUC (min*μg/mL)	5	7	4
PO Bioavailability	5	2.1	2.7

[0533]

[0534]

6b 및 6c 의 효력 및 내비성을 i.p. 주입(보기 34) 후 이중이식 모델을 이용하여 측정하였다. PC-3 이중이식은 6b (40 mg/kg, qd), 또는 6c (40 mg/kg, qd) 매체에 3 주간 처리되었다. 도우징 매체는 Tween80 에 20% Captex200 으로 구성되었다. 종양의 용적 (mm³)은 시간에 대비하여 기록했고 8 마리 동물의 평균 (± SD) 수치를 사용하였다. 종양의 용적과 생존률 또는 체중에 대한 사항이 보기 34A 에 기재되어 있다. 각 누드 마우스의 간 크기 (g)는 3 주 처리 후 측정했고 그 결과가 보기 34B 에 나타나 있다. 백혈구 세포의 수는 3 주간 처리된 동물의 전혈에서 계산되었고 보기 34C 에 그 결과가 나타나 있다.

[0535]

실시예 14

[0536]

본 발명의 선택된 ABI 화합물의 항증식성 활동

[0537]

세포 배양 독성 시험

[0538]

재료와 방법

[0539]

셋 흑색종 세포주 (A375 및 WM-164, 휴먼 흑색종 세포주; B16-F1; 마우스 흑색종 세포주) 및 넷 휴먼 전립선암 (LNCaP, DU 145, PC-3, 및 PPC-1)의 ABI 화합물의 항증식성 활동에 대한 연구를 진행했다. PPC-1 을 제외한 전 세포주는 ATCC 로부터 구매했다. MDA-MB-435 및 MDA-MB-435/LCCMDR1 세포는 와싱턴 디시의 조지타운 의과부의 의사 로버터 크라크씨가 제공했으며 흑색종 세포는 DMEM (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA) 에서 배양했고 전립선암 세포는 RPMI 1640 (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA) 에서 배양했고 10% FBS (Cellgro Mediatech)와 함께 제공되었다. 배양은 5% CO₂가 포함된 습한 환경에서 37 °C 로 유지되었다. 1000 to 5000 세포는 성장율에 따라 96 -정판(well plate)에 각각 배양되었고 셋 또는 다섯 복제를 통해 시험 화합물을 각각 상이한 농도에 48 시간 (빨리 성장하는 흑색종 세포) 또는 96 시간 (느리게 성장하는 암세포) 동안 노출시켰다. 약물 치료 후 세포번호는 숄포로다민 B (SRB) 시금을 이용하여 측정되었다. 세포는 10% 트리클로로초산을 이용하여 경화시키고 0.4% SRB 로 착색한 후 플레이트 판독기 (DYNEX Technologies, 신폴리, 버지니아 주)를 이용하여 흡광 540 nm 에서 측정했다. 생존세포 퍼센트 대 약물 농도 관계를 그래프로 계산을 했고 IC₅₀ (세포성장을 50%로 억제 시키는 농도) 수치를 GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 비선형 최소 제곱법에 의하여 취득했다.

[0540]

결과

[0541] 세개의 흑색종 세포주 (하나의 흑색종 세포주, B16-F1, 및 두 개의 휴먼 전이 흑색종 세포주, A375 및 WM-16 및 네개의 휴먼 전이암 세포주 ((LNCaP, PC-3, Du 145, 및 PPC-1)를 사용한 본 발명의 화합물의 시험관내 항증식성 활동 결과가 **테이블 11-13** 에 요약되어 있다.

[0542] **테이블 11.** A 환치환 없이 시험관내 화합물 성장억제 효과.

구조	ID	R	IC ₅₀ (nM)						
			A375	B16-F1	WM164	LNCaP	PC-3	Du 145	PPC-1
	12aa	3,4,5-(OMe) ₃	160	120	10	152	288	196	133
	12ab	4-OMe	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12ac	3-OMe	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12ad	3,5-(OMe) ₂	2800	5400	2100	3611	3274	2590	2129
	12ae	3,4-(OMe) ₂	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12af	4-F	580	930	630	613	2197	846	575
	12ag	3-F	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12ah	4-Me	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12ai	3-Me	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
		12aba	4-OMe	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
12aaa		3,4,5-(OMe) ₃	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	10a	H	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	10x	4-NO ₂	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	10j	4-OBn	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000

[0543]

[0544] 테이블 11 에서 화합물 **12aa-12ai** 은 μM 범위에서 (7 세포주의 평균) IC₅₀ 수치상 적당한 활동을 보여주고 있다. 가장 강력한 화합물은 **12aa** 로 IC₅₀ 수치가 160 nM 이었다. C 고리의 3,4,5-트라이메톡시에서 하나의 메톡시를 제거함으로 현저한 활동손실 (**12ae** 는 IC₅₀ >10 μM 및 **12ad** 는 평균 IC₅₀ of 3.1 μM for **12ad**)을 초래했다. C 고리에 4-플루오르를 포함하는 화합물은 상대적으로 양호한 활동성(IC₅₀ = 0.91 μM)을 보여줌으로 중요한 함축성을 부여하고 있다. 그 이유는 트라이메톡시성분을 4-플로로 그룹과 대체함으로 양호한 활동과 신진대사의 안전성을 향상시키는 결과를 초래했다. C 고리에서 4-플루오르에서 3-플루오르로 변화시킴으로 전 활동을 상실하게하는 결과를 초래했다. 따라서 C 고리에서 플루오르의 위치는 활동에 매우 중요하다 (**12af** 는 0.91 μM 에 비교하여 **12ag** 는 IC₅₀ >10). 본결과는 잠정적 수소 바인딩 기부자가 고리 4-위치에 가까이 존재함을 제안하고 있다.

[0545] 테이블 11 에 명확하게 지적되어 있는 것과 같이, A 고리 및 C 고리의 위치는 매우 중요하다. C 고리에서 단순히 4 위치에서 1 위치로 변경함으로 (B 고리) 활동이 모두 손실하는 결과를 초래했다 (**12aba**, **12aaa**, **10a**, **10x**, **10j** 에 대하여 IC₅₀ >10 μM).

[0546] **테이블 12.** A 고리 환치환을 통한 시험관내 화합물 성장억제 효과.

ID	R ¹	R ²	IC ₅₀ ± SEM (nM)									
			A375	B16-F1	WM164	LNCaP	PC-3	Du 145	PPC-1	OVCA8-8	NCI/ADR-RES	
12ba	4-F	3,4,5-(OMe) ₃	205±19	320±41	73±8	98±2	169±12	132±24	81±1			
12ca	4-OMe	3,4,5-(OMe) ₃	30±5	108±12	31±4	31±1	45±1	48±0.5	34±0.3			
12cb	4-OMe	4-F	31±5	63±7	28±3	28±2	31±2	41±38	29±1			
12da	4-Me	3,4,5-(OMe) ₃	9±2	46±5	8±2	12±1	9±0.4	15±0.5	11±0.1			
12db	4-Me	4-F	143±13	222±10	156±19	45±2	66±3	78±5	54±1			
12db-HCl			108±11	297±23	112±9	ND	ND	ND	ND			
12dc	4-Me	3,5-(OMe) ₂ -4-OH	105	387	123	134	127	174	110			
12ea	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,5-(OMe) ₃	4800	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000			
12eb	3,4,5-(OMe) ₃	4-F	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000			
12fa	4-Cl	3,4,5-(OMe) ₃	43±5	168±14	26±3	24±1	35±1	36±0.4	26±0.2	47	19	
12fb	4-Cl	4-F	52±4	73±6	74±9	49±2	81±2	65±1	52±1			
13fa	4-Cl	3,4,5-(OH) ₃	3900	1810	2100	10000	10000	10000	>10000			
12ga	4-N(Me) ₂	3,4,5-(OMe) ₃	82±9	361±29	80±11	58±2	92±4	95±1	67±0.7			
12gb	4-N(Me) ₂	4-F	56±7	129±11	62±8	57±6	81±3	72±0.4	45±0.3			

[0547]

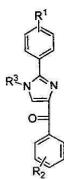
12ha	3,4-(OMe) ₂	3,4,5-(OMe) ₃	113±14	1400±200	191±18	121±10	203±7	168±15	117±1		
12hb	3,4-(OMe) ₂	4-F	10000	4210	1400	2533	10000	10000	2172±48		
12ia	2-CF ₃	3,4,5-(OMe) ₃	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000		
12ib	2-CF ₃	4-F	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000		
13ea	3,4,5-(OH) ₃	3,4,5-(OH) ₃	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000		
12ja	4-OBn	3,4,5-(OMe) ₃	5200	10000	5500	2786	10000	10000	2844		
12jb	4-OBn	4-F	93±8	117±16	90±12	44±7	79±0.4	60±3	43±0.2		
12ka	4-OH	3,4,5-(OMe) ₃	1600	2400	1800	ND	ND	ND	ND		
12kb	4-OH	4-F	10000	>10000	>10000	10000	>10000	>10000	>10000		
12kc	4-OH	3-OH, 4,5-(OMe) ₂	10000	5600	6400						
12la	4-Br	3,4,5-(OMe) ₃	32	74	36	34	36	49	33		
12pa	4-CF ₃	3,4,5-(OMe) ₃	163.1	468.7	175	134	127	174	110		
13ha	3,4-(OH) ₂	3,4,5-(OH) ₃	>10000	>10000	>10000	ND	ND	ND	ND		
Colchicine			20±3	29±5	ND	16±4	11±1	10±2	20±1		

[0548] ND- 무관정

[0549] **테이블 12**에 따르면 3,4,5-트라이메톡시 및 C 고리의 4-플루오루 치환 화합물은 A 고리에 상이한 치환을 통한 양호한 활동을 보여주었다. 이러한 화합물은 WM164 세포주에서 IC₅₀ 값이 최하 8.0 nM 로 뛰어난 항증식성 활동을 보여주고 있다. 일반적으로, 12ca, 12cb, 12da, 12db, 12fa, 12fb, 12ga, 및 12gb (IC₅₀ = 7.9-110 nM)에 나타나 있는 것과 같이 A 고리의 파라 위치상 하나의 치환으로 화합물은 더욱 강력했다. 12db-HCl 소금 (IC₅₀ = 172 nM)은 상응하는 프리베이스 12db (IC₅₀ = 109 nM)와 비교하여 그 활동이 조금 감소함을 보여주고 있다. A 및 C 고리의 파라-위치에 하나의 수소치환을 포함한 화합물 12fb 는 그 효력이 강력했고 메톡시기 성분이 없었다. A 고리에 3,4,5-트라이메톡시 치환 화합물은 그 활동을 완전히 상실하는 결과를 초래했다 (12ea, 12eb 에 대하여 IC₅₀ > 10 μM). 따라서 A 고리 및 C 고리 근접 지역의 치환환경이 매우 상이함을 제안할 수 있다. A 고리로서 5-메톡시 치환기를 제거함으로써 그 활동이 현저하게 향상되었다 (IC₅₀ = 330 nM 및 >10 μM for 12ha, 12ea). 3,4,5-트라이메톡시의 탈메틸화는 그 활동성을 43 nM (12fa)에서 3.89 μM (13fa)로 급격히 저하시켰다. 유사한 결과가 13ea, 12ka, 12kb, 및 13ha 에서 관찰되었고 이는 A 또는 B 고리의 구성체의 탈메틸화로 설명될 수 있다. A 고리의 전자 공여성 그룹(4-methoxy, 4-dimethylamino, 4-methyl) 및 전자 구인성 그룹(4-chloro, 2-trifluoromethyl)은 활동상 상당한 차이를 보이지 않았다. A 고리의 오쏘위치에서 트라이메틸리 그룹의 도입은 그 활동을 전부 소실하는 원인이 되었다(12ia, 12ib 에 대하여 IC₅₀>10 Mm). A 고리의(IC₅₀ = 75

nM for **12jb**) 파라 위치에서 **벤졸록시**(benzoxo) 그룹의 존재는 파라-하이드록시 화합물과 비교하였을 때 440-폴드로 그 활동성이 증가함을 보였다 **12kb** (IC₅₀=33 μM). 화합물 **12jb** 를 주목할 가치가 있다. C 고리의 4- 플루오르는 그 상대 **12ja** 보다 좋은 활동성을 보였다. **12ja** 는 C 고리에 3, 4, 5-트라이메톡시 그룹이 소유하고 있다 (**12jb** 에 대한 IC₅₀ 는 75 nM 및 **12ja** 에 대하여서는 7.3 μM).

[0550] 테이블 13. B 고리 보호소유 화합물의 *체외* 성장억제 효력.

구조	ID	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ ± SEM (nM)							
					A375	B16-F1	WM164	LNCaP	PC-3	Du 145	PPC-1	
	11ab	H	4-OMe	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11ac	H	3-OMe	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11ah	H	4-Me	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11af	H	4-F	SO ₂ Ph	630±72	946±86	596±61	573	2233	846	57 ₅	
	11ag	H	3-F	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11cb	4-OMe	4-F	SO ₂ Ph	36±5	71±8	43±6	31±2	33±2	52±3	32±0.7	
	11db	4-Me	4-F	SO ₂ Ph	113±14	287±31	107±14	55±3	80±1	80±1	57±1	
	11ea	3,4,5-(OMe) ₃	3,4,5-(OMe) ₃	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10 ₀₀ 0	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11eb	3,4,5-(OMe) ₃	4-F	SO ₂ Ph	3840	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11fb	4-Cl	4-F	SO ₂ Ph	88±9	107±12	70±6	48±1	76±2	64±1	54±1	
	11ga	4-N(Me) ₂	3,4,5-(OMe) ₃	SO ₂ Ph	162±13	1200±90	308±32	62±2	93±6	99±2	72±0.4	
	11gb	4-N(Me) ₂	4-F	SO ₂ Ph	55±7	242±26	56±4	56±6	83±3	74±0.5	48±0.3	
	11ha	3,4-(OMe) ₂	3,4,5-(OMe) ₃	SO ₂ Ph	192±15	970±68	139±15	114±6	197±9	144±29	117±2	
	11hb	3,4-(OMe) ₂	4-F	SO ₂ Ph	960±59	2000±400	1400±30	1915±77	10000	3312	1441±49	
	11ia	2-CF ₃	3,4,5-(OMe) ₃	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11ib	2-CF ₃	4-F	SO ₂ Ph	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	11jb	4-OBn	4-F	SO ₂ Ph	64±7	110±15	48±5	35±1	75±0.5	58±1	38±0.2	
	12dab	4-Me	3,4,5-(OMe) ₃	Me	32	134	40	32	46	36	28	
	12cba	4-OMe	4-F	Me	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
	12daa	4-Me	3,4,5-(OMe) ₃	CH ₂ Ph				683.2	465.8	1501	777.9	
12gba	4-N(Me) ₂	4-F	SO ₂ PhOMe	~100	~100	~100	73.2	44.14	129.4	63.4		

[0551]

테이블 13 에서, 이미다졸 고리의 질소에 부착된 페놀술폰이올 보호 그룹을 지닌 화합물 (**11cb**, **11db**, **11fb**, **11ga**, **11gb**, **11ha**, **11jb**)은 nM 범위에서 (테이블 13) IC₅₀ 함께 매우 활동적이었다. 일반적으로 이러한 화합물의 활동성은 그에 상응하는 보호되지 않은 상대물 **12cb** (36 nM), **12db** (109 nM), **12fb** (64 nM), **12ga** (131 nM), **12gb** (72 nM), **12ha** (330 nM), 및 **12jb** (75 nM)을 포함한 **11cb** (43 nM), **11db** (111 nM), **11fb** (72 nM), **11ga** (285 nM), **11gb** (87 nM), **11ha** (268 nM), 및 **11jb** (61 nM)의 활동성과 비교해 볼때 서로 필적했다. 이외의 화합물 (**11ab-11ag**, **11ea**, **11eb**, **11hb**, **11ia**, 및 **11ib**, 1-50 μM)은 일반적으로 활동성이 훨씬 낮은 편이었다. 또한 상대물과 일치했다 (**12ab-12ag**, **12ea**, **12eb**, **12hb**, **12ia**, 및 **12ib**, 1-50 μM).

[0553] 실시예 15

[0554] 약물 저항 흑색종 세포에서 아릴기 벤조일기 이미다졸 (ABI) 화합물의 활동성

[0555] P 당단백질(Pgp)-매개 약물유출은 암세포에 대하여 효력적 함양성 세포내 약물 농도가 축적됨을 방지하게하는 주요 구조를 대변한다. ABI 화합물의 활동이 다중약물- 저항(MDR) 흑색종 세포(MDA-MB-435/LCCMDR1) 및 비저항 암세포(MDA-MB-435)에 대비하여 비교되었다. 비록 MDA-MB-435 는 본래 유방암 세포주로서 지정되었지만 M14 흑색종 세포주로부터 유래됨을 보여왔다. 화합물 **12da**, **12fb**, **12cb**, **11cb**, 및 **11fb** 은 콜히친, 파클리탁셀 (paclitaxel), 및 빈블라스틴을 포함한 기타 튜블린- 대상 물질과 함께 MDR 흑색종 세포주 및 흑색종 세포주에 실험되었다 (테이블 14). 파클리탁셀 및 빈블라스틴은 임상적으로 항암성 약물로 세포 튜블린을 표적함으로 알려져 있다. 콜히친은 FDA 로부터 인가되지않는 암치료용 약물이지만, 전구약물 ZD6126 은 종양에 대한 임상 실험에 쓰이고 있다. Bortezomib 는 첫 치료 단백질분해효소복합체 억제제로 다발성 골수종에 사용되도록 FDA 가 2003 년도에 인가를 했다. ABT-751 는 튜블린 콜히친 바인딩 위치를 과녁함으로 알려져 있다. 이 약물은 어린이 의 난치 신경아 세포종을 치료하는데 임상실험에 쓰이는 유망한 약물 시약이다. 화합물 **12da**, **12fb**, **12cb**, **11cb**, **11fb** 는 콜히친 (65.8), 파클리탁셀 (69.3), 및 빈블라스틴 (27.5) 보다도 좀더 양호한 저항력 지수를 보여준다 (**12da** 대하여 3.0, **12fb** 대하여 0.9, **12** 대하여 1.3, **11** 대하여 0.8, **11fb** 대하여 0.7). 콜히친, 파클리탁셀, 및 빈블라스틴은 비록 무저항 흑색종 세포주에 탁월하지만(0.5-10 nM), 이러한 화합물은 MDR 흑색종 세포주에 대하여 현저하게 그 효력이 떨어진다 (277-658 nM). 하지만 대조적으로 **12cb**, **11cb**, **11fb** 는 MDR (**12da**, **12fb**, **12cb**, **11cb** 및 **11fb** 대하여 15 nM, 38 nM, 30 nM, 30 nM, 35 nM) 및 무저항 흑색종 세포주

(12da, 12fb, 12cb, 11cb 및 11fb 대하여 5 nM, 41 nM, 24 nM, 38 nM, 50 nM) 에 대하여 그 효력이 동등한 효력을 보여준다.

[0556] **테이블 14.**

[0557] 다중약물- 저항 흑색종 세포주 (MDR 세포) 및 기타 항암성 대등 예민한 세포주 (정상 흑색종 세포)에 대한 기타 항암성 세포주와 비교하여 ABI 화합물의 체외 증식 억제 효력

화합물 ID	IC ₅₀ ± SEM (nM) (n=3)						
	A375	B16-F1	WM-164	튜블린 바인딩 (µM)	MDA-MB-435	MDA-MB-435 /LCC6MDR1	저항 지수 *
12da	9±2	46±5	8±2	0.2±0.1	5±1	15±2	3.0
12fb	52±4	73±6	74±9	3.9±2.1	41±2	38±2	0.9
12cb	31±5	63±7	28±3	3.4±1.5	24±2	30±4	1.3
11cb	36±5	71±8	43±6	ND	38±3	30±2	0.8
11fb	88±9	107±12	74±8	ND	50±6	35±3	0.7
파클리탁셀	12±3	17±2	18±3	N/A	4±1	277±41	69.3
빈블라스틴	1.1±0.2	4.7±0.7	0.6±0.1	ND	0.4±0.1	11±1	27.5
콜히친	20±3	29±5	10±2	1.8±0.5	10±1	658±50	65.8
볼테조밍(Bortezomib)	8±1	24±2	8±1	ND	ND	ND	ND
ABT-751	1111±108	2127±351	661±56	ND	ND	ND	ND

*저항지수는 매치되는 세포수 MDA-MB-435 대한 IC₅₀ 수치에 의한 다중약물-저항

세포수 MDA-MB-435/LCC6MDR1 의 IC₅₀ 수치를 나누어서 계산함. 요약: N/A,

수치가 유효하지 않음; ND, 결정않됨.

[0558]

[0559] **테이블14** 결과에 따르면 세포수 MDA-MB-435/LCCMDR1가 콜히친, 파클리탁셀, 및 빈블라스틴 에 대하여 그 저항력이 강했다. 그러나 본 발명의 ABI가 약물-저항 및 예민한 세포수에 대한 효력이 동등함을 보여주었다. 상기결과는 ABI가 P-헤의 기질이 아님을 나타낸다. 따라서 MDA-MB-435/LCCMDR1의 세포주에서 발견된 다중약물 저항을 극복할 수 있었다. 이러한 복용량에 따른 **12fb**, **12da**, 및 **12cb** 대한 응답 커버가 보기 21 나타나 있다.

[0560] **실시예 16**

[0561] 체외 미소관 중합화 시금

[0562] 재료 및 방법

[0563] B16-F1 흑색종 세포는 0.8% 세균 배양액에 놓였다(6 웰 플레이트에 각 웰마다 2000 세포). 세포는 소태아혈청 및 항생제-항진균성 용액과 DMEM 매체와 함께 0.4% 세균 배양액에 95% 공기 및 5% 이산화탄소 환경에서 배양되었다. 세포는 화합물 **12da**, **12cb** 및 **12fb** 과 각각 상이한 농도에서 처리되었다 (20, 100, 및 500 nM). 상기 화합물에 (20, 100, and 500 nM) 모액을 첨가했고 해당되는 희석 DMSO 이 컨트롤로 사용되었다. 세포는 14 일간 자랐다. 플레이트는 모두 사진촬영했고 콜로니는 Artek 880 Automated Colony Counter (Artek Systems Corporation, Farmingdale, NY)를 사용하여 측정했다.

[0564] 결과

[0565] 아클리 벤졸 이미다졸 (ABI) 복합체의 튜블린 중합 억제에 대한 조사를 했다. 소뇌튜블린 (>97% 순)이 세가지 강력한 ABI 복합체 (**12cb**, **12da**, 및 **12 유티**) 또한 농도가 10 µM 인 소뇌튜블린과 배양되었다. 이는 튜블린 중합 (보기 22)에 이러한 ABI 복합체의 영향을 결정하기 위함이었다. 튜블린 중합은 복합체 **12da** 에 의하여 완전히

억제되었다. 또한 80% 억제가 **12cb** 및 **12db** 복합체 배양중에 관찰되었다.

[0566] 본 미소관 불안성 효과는 colchicine 및 vinblastine 과 비슷하나 파라타솔과는 반대적이었다. 결과는 ABI 가 튜블린과 직접적으로 상호작용함을 확인할 뿐만 아니라 동시에 콜히친 (또는 빈블라스틴) 함께 동일한 결합위치를 공유할 수도 있다.

[0567] **실시예 17**

[0568] 체의 흑색종 억제

[0569] 재료 및 방법

[0570] B16-F1 흑색종 세포는 0.8% 세균 배양액에 놓였다(6 웰 플레이트에 각 웰마다 2000 세포). 세포는 소태아혈청 및 항생제-항진균성 용액과 DMEM 매체와 함께 0.4% 세균 배양액에 95% 공기 및 5% 이산화탄소 환경에서 배양되었다. 세포는 화합물 **12da**, **12cb** 및 **12fb** 과 각각 상이한 농도에서 처리되었다 (20, 100, 및 500 nM). 상기 화합물에 (20, 100, and 500 nM) 모액을 첨가했고 해당되는 희석 DMSO 이 컨트롤로 사용되었다. 세포는 14 일간 자랐다. 플레이트는 모두 사진촬영했고 콜로니는 Artek 880 Automated Colony Counter (Artek Systems Corporation, Farmingdale, NY)를 사용하여 측정했다

[0571] 결과

[0572] **보기 23** 에 네개의 해당 사진을 보여주고 있다. 14 일간 배양한 후 130 개의 탐지할 수 있는 콜로니(지름의 크기가 100 μ m) 컨트롤(처리를 하지 않음)에 형성되었다.

[0573] 화합물 **12cb** 및 **12da** 는 최저로 실험된 농도 20nM (컨트롤과 비교하여 $p < 0.05$ 임)에서도 효력적으로 B16-F1 흑색종 균락형성을 억제했다. **12fb** 는 100 nM 에서 효력적으로 억제함. 전 세가지 실험된 복합체는 0.5 μ M 에서 콜로니형성을 완전히 억제함을 보여주었고 더 나아가 ABI 의 항흑색종 효험을 입증하였다.

[0574] **실시예 18**

[0575] 체내 항종양 활동

[0576] 재료 및 방법

[0577] **동물:** 4-6 주된 C57/BL 쥐(암컷)를 Harlan Laboratories (Harlan Laboratories Inc., Indianapolis, IN)부터 구매했다. 동물 하우징은 협회평가 (Association for Assessment), 승인, 실험실 동물보호 사양을 만족시켰다. 모든 절차는 자사의 Institutional Animal Care and Use Committee 의 지침에 따라서 실행되었다.

[0578] **체내 효험의 평가.** 마우스 흑색종 B16-F1 세포는 FBS 없이 DMEM 매체(Cellgro Mediatech)에 5×10^6 생균수/mL 의 농도로 준비되었다. 세포 현탁액 (100 μ L)은 각 마우스의 오른쪽 후설음 측면에 피하로 주입되었다. 세포 접종 7 일 정도 후, 종양의 크기가 100-150 mm^3 정도로 자랐을때 종양이 있는 전 마우스는 종양의 크기($n = 5$ 각 그룹)에 따라서 컨트롤 및 처치(치료) 그룹으로 나누었다. 각 그룹은 비슷한 평균 크기의 종양으로 이루어졌다. 컨트롤 그룹(네거티브 컨트롤)의 마우스는 50 μ L 의 비히클 용액 또는 60 mg/kg 의 DTIC (포지티브 컨트롤)를 하루에 한 번씩 복강내로 주입했다. 종양의 용적은 electronic digital caliper (Fisher Scientific, Inc., Pittsburgh, PA)을 사용하여 2 일마다 측정했고 계산은 공식 $a \times b^2 \times 0.5$ 를 사용했다. 여기에 a 는 더욱 큰 지름 및 b 는 더욱 작은 지름이다. 종양의 용적은 단위 세제곱 밀리미터로 표시했다. 데이터는 각 그룹에 대하여 평균(mean \pm SE)으로 나타냈고 시간을 함수로 표현했다. 각 실험은 결말에서 종양감소 비율은 공식 $100 - 100 \times [(T - T_0)/(C - C_0)]$ 을 이용하여 계산하였고 여기에 T 는 특정일에 처치한 그룹의 평균종양 용적을 의미하며 T_0 는 처치 첫날의 동일 집단 평균종양 용적을 의미하며 C 는 특정일 컨트롤 평균종양 용적을 의미하며 C_0 는 처치 첫날의 동일 집단의 평균종양 용적을 의미한다. 동물 활동성과 각 그룹의 평균 체중은 화합물의 독성을 평가하기 위하여 전 실험 기간을 통하여 모니터 했다. 마지막 처치 시, 전 마우스는 경부 해체 후 이산화탄소를 이용한 안락사 시켰고 종양은 향후 연구를 위해 수거되었다.

[0579] 결과

[0580] **체의 에서 유사 ABI 의 효험을 평가하기 위하여,** 마우스 흑색종 B16-F1 xenograph 대한 **12cb** 화합물의 항종양 활동을 테스트 했다. 악성 흑색종 치료의 표준인 DTIC 가 파지티브 컨트롤 (**보기 24A**)로 사용되었다. 20 명의 암컷 C57/BL 마우스는 매체 컨트롤 그룹, DTIC (60 mg/kg) 처치그룹, **12cb** (10 mg/kg) 처치 그룹 및 **12cb** (30

mg/kg) 처치그룹으로 나누어졌다. 각 마우스는 피하로 0.5 억(million) B16-F1 흑색종 세포를 투여했다. 종양 접종 7 일 후 처치는 각 화합물에 매일 복강내로 투여하면서 실시했다(보기 24). 종양의 용적은 치료 14 일 후 ($p < 0.05$) 현저하게 **12cb** (10 mg/kg), DTIC (60 mg/kg), 및 **12cb** (30 mg/kg)에 대하여 각각 47%, 51%, 및 73 %로 감소되었다. 치료 그룹에서 현저한 체중 감소는 실험동안 관찰되지 않았다.

[0581] 두 가지의 복용량 (15 및 45 mg/kg)을 정했다. 60 mg/kg DTIC 을 양성컨트롤로 이용하였다. 연구용으로 C57BL/6 마우스에 대한 B16-F1 흑색종 동종이식 모델로 처음으로 선택하였다. 13 일간 치료 후(보기 24B), 화합물 **12fb** 는 흑색종 종양 성장(TGI 수치)을 15 mg/kg 에서 32% 및 45 mg/kg 에서 82%로 감소시켰다. 45 mg/kg 에서 **12fb** 의 스투던트티이검정 p 수치가 컨트롤과 비교되었고 그 수치는 0.08 이었다. 이는 복용량의 효력이 없음을 나타낸다. 45 mg/kg 에서 및 60 mg/kg 에서 DTIC 에서 **12fb** 와 비교하여, 51%의 TGI 로, p 수치는 약 0.001 이었다. 이는 **12fb** 가 DTIC 보다 현저하게 양호한 활동성임을 제안하고 있다. 컨트롤과 **12fb** 15 mg/kg 컨트롤 그룹은 평균 체중은 실험기간 동안 약간 증가했다.

[0582] ABI 의 체외 활동을 확인하기 향후 위하여, SHO 마우스에 대한 A375 휴먼 흑색종 이종이식 모델을 사용했다. 25 mg/kg 에서 **12fb** 를 실험하였다. 60 mg/kg 에 DTIC 를 양성컨트롤로 다시 이용했다. 치료를 31 간 한 후(보기 24C), **12fb** 는 흑색종 종양의 성장을(TGI 수치) 69%로 억제했고 DTIC 는 성장을 52%로 억제했다. 컨트롤 대 **12fb** 의 티테스트 피(t test p) 수치는 0.001 이하였다. 이는 **12fb** 가 25 mg/kg 에서 흑색종 종양의 성장을 현저하게 억제함을 시사한다. **12fb** 치료의 티테스트 피(t test p) 수치 대 DTIC 는 0.005 이하다. 이는 다시 **12fb** 의 활동성이 DTIC 보다 양호함을 시사한다. 전 그룹의 평균체중은 실험기간 중 약간 증가 했다. 마우스의 신체 활동은 정상으로 보였고 이는 SHO 마우스에 대하여 25 mg/kg 의 복용량이 참을 수 있는 용량임을 시사한다.

[0583] 실시에 19

[0584] 콜히친에 결합

[0585] 재료 및 물질

[0586] 각 화합물은 20 배 농도의 G-PEM 완충액 (Cytoskeleton Inc., Denver, CO)으로 준비한 후 96 well plate 에 10 μ L 식 피펫 하였다. 10 마이크로미터 삼중 콜히친(Perkin-Elmer, Waltham, MA)을 시험 well 에 첨가하였다. 그다음 180 μ L bead/tubulin (GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, NJ) 현탁액을 각 well 에 첨가하였다. 플레이트는 Topcount NXT 플레이트 판독기(plate reader, Perkin-Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 읽기 전에 37 $^{\circ}$ C 에서 45 분간 배양하였다. 방사성 동위 원소 식별이 없는 "콜드" (cold) 콜히친은 양성 컨트롤로 포함되었고 파클리택셀은 음성 컨트롤로 포함되었다. 이는 튜블린의 각 상이한 위치에 파클리택셀이 결합하고 콜히친 바인딩 사이트와 경쟁하지 않기 때문이다. 자료는 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 실행했다.

[0587] 셀주기 분석

[0588] 세포의 주기 단계 분배를 연구하기 위하여 유동세포분석법을 실행했다. A375 세포가 80% 융합될때까지 10-cm 배양접시에 배양한 후 세포는 24 시간 동안 증식매체에서 0, 10, 50, 200, 및 1000 nM 의 콜히친 **12da**, **12fb** 및 **12cb** 과 처치되었다. 세포의 DNA 는 50 μ g/mL 의 요오드화물 (propidium iodide) 과 100 μ g/mL 의 RNase A 포함된 PBS 로 착색했다. 세포주기는 10,000 세포 점수를 포함 BD LSR-II cytometer (BD Biosciences, San Jose, CA)를 이용하여 결정하였다. 자료는 분석되고 Modfit 2.0 program (Verity Software House, Topsham, ME)를 이용하여 그래프를 작성했다.

[0589] 결과

[0590] 튜블린 α/β - 헤테로다имер에서 3- 리간드 결합위치가 보고 되었다. 그 위치는 파라텍셀 결합위치, 빈블라스틴 결합위치 및 콜히친 결합위치 이다. 화합물 **12cb** 의 바인딩 친연성이 3 H-라벨된 콜히친 및 경쟁 바인딩 섬광근 접측정법(SPA)으로 측정되었다. 결과는 방인딩 친연성 $3.4 \pm 1.5 \mu$ M 함께 **12cb** 의 강력한 바인딩을 확인했다(보기 25A). 이러한 조건아래서 콜히친은 IC₅₀ 수치 1.8 ± 0.5 를 가지고 튜블린과 결합했다. 이러한 결과는 ABI 화합물이 효율적으로 튜블린 중합화를 억제함을 명확히 나타내는 것이다.

[0591] 바인딩 그래프 (보기 25A)는 ABI 가 튜블린 콜히친 바인딩위치에 경쟁적으로 결합할 수 있다. 3 개의 시험 화합물의 농도가 0.03 M 에서 100 μ M 으로 증가함으로써삼중콜히친은 경쟁적 튜블린으로부터 제거되고 낮은 SPA 수를 방출했다. 음성 컨트롤 파실리택셀은 편평한 선 이었는데 이는 이론적으로 튜블린의 콜히친 바인딩 사이트에 결합되지 않기 때문이다. 두번째로, ABI 는 튜블린 콜히친 바인딩 사이트에 상대적으로 높은 바인딩 친화성을 보

여준다. 바인딩에 대하여 GraphPad Prism 으로 계산한 IC₅₀ 수치는 **12da** 가 가장 높은 바인딩 친화성을 가짐으로 나타났다. 바인딩 친화성은 체외 항흑색종 활동과 긍정적으로 관련이 있었다. 바인딩 친화성이 높을수록 더욱 높은 항흑색종 활동을 보여 주었다.

[0592] 화합물 **12da**, **12fb** 및 **12cb** 는 A375 세포에 양성 컨트롤로서 콜히친과 같이 실험했다 (**보기 25B**). 각 화합물에 대한 4 가지 상이한 농도가 (10, 50, 200, 및 1000 nM) 복용량 효력을 보여주기 위하여 선정되었다(**보기 25C 및 25D**). 방해없이 컨트롤(무치료)에 대하여 16%의 A375 세포가 G2/M 단계에 분배되었다. 콜히친 치료 그룹에 있어서, 농도가 10 nM 에서 50 nM 로 증가함으로써 G2/M 단계에서 세포 분배 비율은 14% 에서 85%로 증가했다. A375 에 대하여 ABI 는 비슷한 결과를 보여 주었다. 복용량- 의존 방식으로 그들을 G2/M 단계에서 저지했다. G2/M 단계에 억제된 세포에 있어서 그 상이한 농도 효력은 체외 활동과 긍정적으로 연관성을 보여 주었다.

[0593] 실시예 20

[0594] 화합물 17ya, 12fa, 및 55 의 체외 및 체내 약리학

[0595] 재료 및 방법

[0596] 전립선암의 세포 배양 및 세포 독성 시험

[0597] 전립선암의 전 세포주(LNCaP, PC-3, and DU145, PPC-1)는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 취득되었다. 휴먼 PC-3_TxR은 파클리탁셀에 저항력이 있고 PC-3와 비교하여 MDR 모델을 사용한다. 세포배양 공급품은 Cellgro Mediatech (Herndon, VA, USA)로부터 구매했다. 모든 세포주는 술포로다민 B(SRB)시험에 의해 화합물 **17ya**, **12fa**, 및 **55**의 항증식성 활동을 시험하는데 사용되었다. 전 암세포주는 2mM 글루타민 및 10% 소태아혈청 (FBS)과 RPMI 1640 매체에 유지된다.

[0598] 생체 외 미세관 중합 검정. 돼지 뇌 튜블린(0.4 mg) (Cytoskeleton, Denver, CO)을 1 및 5 μM의 시험 화합물 또는 부형제(DMSO)와 혼합한 다음 100 μL의 완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA, pH 6.9 및 1 mM GTP)에서 배양했다. 340 nm 파장에서 흡수도를 1분마다 15분 동안 관찰했다(SYNERGY 4 Microplate Reader, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT). 분광광도계는 튜블린 중합을 위해 37 °C에서 유지했다.

[0599] 대사 배양. 대사 안정성 연구는 1 mg/mL의 마이크로솜 단백질의 반응 완충액 [0.2 M의 인산 완충액(pH 7.4), 1.3 mM NADP⁺, 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트, 및 0.4 U/mL 글루코스-6-포스페이트 탈수소 효소]을 포함하는 총 반응액 부피 1 mL에서 0.5 μM의 시험 화합물을 37 °C 및 물 중탕 셰이커의 조건 하에서 배양하여 수행했다. NADPH 재생 시스템(용액 A 및 B)은 BD Biosciences(Bedford, MA)로부터 구입했다. 글루코산화 연구에서는, 탈이온수에 포함된 2 mM UDP-글루쿠론산(Sigma, St. Louis, MO) 보조인자를, 8 mM MgCl₂, 25 μg의 알라테티신(Sigma, St. Louis, MO)을 함유하는 탈이온수 그리고 위에서 설명한 NADPH 재생 용액(BD Biosciences, Bedford, MA)과 함께 배양했다. 얻어진 반응 용액의 총 DMSO 농도는 약 0.5%(v/v)였다. 대사 안정성의 결정에 사용한 반응 혼합물의 분취량(100 μL)은 5, 10, 20, 30, 60 및 90분에 샘플로서 수집했다. 200 nM의 내부 표준을 함유하는 아세토니트릴(150 μL)을 첨가하여 반응을 급냉시키는 단백질을 침전시켰다. 다음, 얻은 시료를 4,000 g 및 RT에서 30분 동안 원심분리하여, 얻어진 상층액을 LC-MS/MS에서 직접 분석했다.

[0600] 분석 방법. 샘플 용액(10 μL)은 Agilent 시리즈 HPLC 시스템에 주입했다(Agilent 1100 Series Agilent 1100 Chemstation, Agilent Technology Co, Ltd). 모든 피분석물은 직경이 좁은 C18 컬럼(Alltech Alltima HP, 2.1 ×100 mm, 3 μm, Fisher, Fair Lawn, NJ)에서 분리했다. 두 가지의 3배 구매 조성법이 사용되었다. 대사 안정성 연구를 위한 구매 용매 조성법은 이동상 A [0.1% 포름산을 함유하는 ACN/H₂O (5%/95%, v/v)] 및 이동상 B [0.1% 포름산을 함유하는 ACN/H₂O (95%/5%, v/v)]의 혼합물을 사용하여 300 μL/분의 유속에서 피분석물의 분리를 달성하기 위해 사용되었다. 이동상 A를 0부터 1분까지 15%로 사용한 다음 직선 프로그램 구매를 사용하여 6분까지 100%의 이동상 B에 도달한 후, 100%의 이동상 B를 0.5분 동안 유지한 후 15% 이동상 A까지 신속히 증가시켰다. 이동상 A는 분석 진행 방향으로 12분 더 지속되었다.

[0601] API Qtrap 4000™ (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Concord, Ontario, Canada)의 3중 4중 극자 질량분석기는 TurboIonSpray 광원을 사용하여 작동했다. 분무 칩 전압은 양극 모드에서 5 kV로 설정했다. 사용한 커튼 가스는 10으로 설정했으며; Gas 1 및 gas 2는 50으로 설정되었다. 충돌 유도 분해 (CAD) 기체는 중간으로 소스 히터 프로브 온도는 500°C로 각각 설정했다. 가장 민감한 신호를 얻기 위하여, 다중 반응 탐색법(MRM) 다음으로 스캔했다: m/z 378 → 210 (**17ya**), m/z 373 → 205 (**12fa**), m/z 410 → 242 (**55**) 및 m/z 309 → 171 (내부 표준). 데

이터 수집 및 정량적 처리는 Analyst™ 소프트웨어 버전 1.4.1(Applied Biosystems)을 사용하여 달성했다.

[0602] **수용성 용해도.** 약물의 용해도는 Multiscreen Solubility Filter Plate (Millipore Corporate, Billerica, MA)와 LC-MS/MS를 연계하여 결정했다. 간단히 설명하면, 인산 완충액을 사용한 염수(PBS) 완충액(pH 7.4) 198 μL를 96-웰 플레이트에 놓은 다음 2 μL의 10 mM 시험 화합물(DMSO 용매)을 첨가하고 RT (N = 3)에서 1.5시간 동안 흔들어(200-300 rpm) 혼합했다. 플레이트를 800g에서 5분 동안 원심분리한 다음 그 여과액을 사용하여 아래에 설명한 LC-MS/MS에 의해 시험 화합물의 농도와 용해도를 결정했다.

[0603] **약물학적 연구.** 6주에서 8주령의 수컷 ICR 생쥐(그룹 당 n = 3)은 Harlan Inc.로부터 구입했으며 **17ya**, **12fa** 및 **55**의 약동학(PK)을 조사하는데 사용했다. 모든 화합물(10 mg/kg)을 DMSO/ PEG300 (1/9)에 용해하여, 꼬리 정맥에 단일 정맥(i.v.) 주입(50 μL)으로써 투여했다. 혈액 샘플은 정맥 내 투여 후 5, 15, 및 30분 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에 채취했다. 쥐 시험 화합물의 경구 생체이용율을 평가하기 위해, 20 mg/kg(in Tween80/DMSO/H₂O, 2/2/6)의 용량을 경구 섭생(p.o.)으로 제공했다. 혈액 샘플은 p.o. 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에 각각 채취했다.

[0604] Sprague-Dawley 암컷 쥐(n = 3; 254 ± 4 g)는 Harlan Inc. (Indianapolis, IN)로부터 구입했다. 쥐의 중심 정맥 삽관은 Braintree Scientific Inc. (Braintree, MA)로부터 구입했다. 동물들은 동물 시설에 도착하는 즉시 온도가 조절되는 방(20-22 °C)에서 12시간 명/암 주기로써 3일 동안 순응시킨 다음 치료에 사용되었다. 화합물 **17ya**, **12fa**, 및 **55**는 5 mg/kg (in DMSO/PEG300, 1/9)의 용량으로 경정맥 삽관에 정맥주입으로 투여했다. 동등한 부피의 헤파린화 염수를 제거된 혈액의 대체를 위해 주입했으며, 혈액 샘플(250 μL)은 10, 20, 30분 그리고 1, 2, 4, 8, 12, 24 시간에 경정맥 삽관을 통해 채집했다. 각 시험 화합물의 경구 생체이용율을 평가하기 위하여 10 mg/kg(in Tween80/DMSO/H₂O, 2/2/6)의 용량을 쥐에게 경구 섭생(p.o.)으로 제공했다. 경구 투여 후 모든 혈액 샘플(250 μL)은 30, 60, 90분, 120분, 150분, 180분, 210분, 240분, 그리고 8, 12, 24 시간 간격으로 경정맥 삽관을 통해 채집했다. 헤파린화 주사기와 바이알은 혈액 채집 이전에 준비했다. 혈장 샘플은 혈액 샘플은 8,000 g에서 5분 동안 원심분리하여 만들었다. 모든 혈장 샘플은 분석할 때까지 -80 °C에서 즉시 보관했다.

[0605] 피분석물은 200 μL의 내부 표준을 함유하는 200 nM의 아세토니트릴 및 100 μL의 혈장으로부터 추출했다. 이 샘플은 철저하게 혼합한 후 원심분리하고, 유기 추출물은 오토샘플러로 이전하여 LC-MS/MS 분석을 수행했다.

[0606] **PC-3_TxR 이종이식 연구.** 10% FBS를 함유하는 RPMI1640 성장 배지에서 PC-3_TxR 세포(10×10⁷ per mL)를 준비하여, Matrigel(BD Biosciences, San Jose, CA)과 1:1 비율로 혼합했다. 종양은 100 μL의 이 혼합물(동물 당 5×10⁶개 세포)을 6-8주령 수컷의 무용선증 누드 생쥐 연구리에 피하(s.c.) 주입했다. 종양의 길이와 너비를 측정하여 종양 부피(mm³)를 π/6 × L × W² 공식에 따라 계산했으며, 여기서 길이(L) 및 너비(W)는 mm 단위로 결정했다. 종양 부피가 300 mm³에 도달했을 때, PC-3_TxR 종양을 가진 동물들을 부형제[Tween80/DMSO/H₂O (2/2/6)] 또는 **17ya**(10 mg/kg)로써 경구 처리했다. 투여 일정은 1주에 3회씩 4주 동안 지속되었다.

[0607] **결과**

[0608] **표 15.** **17ya**, **12fa** 및 **55**의 전립선(PC-3) 및 약물 내성(PC-3_TxR) 세포주(n = 3, 평균 ± SE)에 대한 생체 외 효능. 파클리탁셀을 양성 대조로 사용했다.

세포주	세포 유형	IC ₅₀ ± SEM (nM)			
		17ya	12fa	55	파클리탁셀
LNCaP	전립선	12 ± 1	24 ± 1	27 ± 0.6	1.7 ± 0.2
PC-3	전립선	10 ± 0.4	35 ± 1	28 ± 1	4.8 ± 0.3
Du-145	전립선	17 ± 0.2	36 ± 0.4	38 ± 0.6	5.1 ± 0.1
PPC-1	전립선	21 ± 0.1	26 ± 0.2	36 ± 0.4	2.3 ± 0.8
PC-3	전립선	5.6 ± 0.1	NA	24 ± 0.3	4.8 ± 0.3
PC-3_TxR	전립선	6.7 ± 0.2	NA	29 ± 1	97 ± 1
내성인자		1.2	NA	1.2	20

[0609]

[0610] 화합물 17ya 및 55 는 다약제 내성 암 세포주들의 성장을 억제했다.

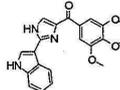
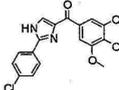
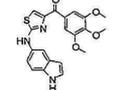
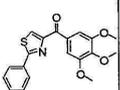
[0611] 17ya 및 55 의 암 세포주에 대한 성장 억제 능력을 SRB 검정을 사용하여 평가했다. 표 15 에서 보는 바와 같이, 17ya 및 55 모두 네 가지 전립선암 세포주들의 성장을 억제했으며, IC₅₀ 값들은 나노몰 범위에 속했다. 이 데이터는 두 화합물 모두 파클리탁셀과 유사한 세포독성을 나타냄을 시사했다. 그 밖에, PC-3 및 PC-3_TxR 세포주에서의 17ya 및 55 의 영향도 평가했다(표 15). 17ya 및 55 모두 MDR 세포(PC-3_TxR) 그리고 어미 세포주(PC-3)에 대하여 동등하게 효능을 나타냈다. 파클리탁셀은 20 배의 상대적 내성치를 보였다. 이 데이터는 17ya 및 55 가 P-gp-매개에 의한 약물 내성을 방지함을 나타냈다.

[0612] 17ya 및 55 는 미세관 중합을 억제한다.

[0613] 돼지의 튜블린(순도 97% 초과)을 화합물 17ya 및 55(1 및 5 μM)와 개별적으로 배양하여 튜블린 중합에 미치는 영향을 시험했다(제 26 도). 화합물 17ya 는 1 및 5 μM 에서 튜블린 중합을 각각 13 일 47% 억제했다. 화합물 55 는 1 및 5 μM 에서 튜블린 중합을 각각 11 및 40% 억제했다. 5 μM 의 콜히친을 양성 대조로 사용했으며 이는 튜블린 중합에 의해 32%의 억제를 나타냈다. 이 데이터는 17ya 및 55 모두를 콜히친보다 억제 효과가 약간 더 컸으며 그러한 억제는 용량에 의존했음을 시사한다.

[0614] 화합물 17ya 는 인체 간 마이크로솜에서 안정하다. 화합물 12fa 및 55 는 허용가능한 대사 안정성을 보여준다.

[0615] 표 16. 17ya, 12fa, 55 및 1h 의 약물과 유사한 그리고 약동학적 특성의 요약.

		17ya	12fa	55	1h
					
분자량		377	372	409	355
IC ₅₀ in PC3 (nM)	nM	10	35	28	21
HLM(I 기)에서 반감기	min	~80	44	30	17
HLM(I+ II 기)에서 반감기	min	~90	NA	43	17
용해도	g /mL	>75	12	19	1
RatPK_IV5mgk_CI	mL/min/kg	9.5	16	10	7.7 (2.5mpk)
RatPK_IV5mgk_V	L/kg	1.8	1.9	1.0	4.9 (2.5mpk)
RatPK_PO10mgk_Cmax	ng/mL	831	1109	1052	212
RatPK_PO10mgk_AUC	min* g/mL	235	218	335	37
RatPK_생체이용율	%F	21	35	33	3.3
MousePK_IV10mgk_CI	mL/min/kg	19	61	40	130
MousePK_IV10mgk_V	L/kg	2.9	4	1.3	4.9
MousePK_PO20mgk_Cmax	ng/mL	1560	2592	1253	NA
MousePK_PO20mgk_AUC	min* g/mL	384	201	171	NA
MousePK_생체이용율	%F	36	62	34	NA

[0616]

[0617] 표 16 에서 보는 바와 같이, 17ya 의 I 기 반응에 의한 반감기는 80 분이었으며, 이는 17ya 가 I 기 대사 과정에서 안정했음을 시사한다. UDP-클루루온산의 존재 하에서의 반감기(90 분)은 그것이 없을 때의 값과 유사했다. 이 데이터는 17ya 가 인체가 마이크로솜에서 안정함을 시사하며, 체내에서 낮은 청소율과 오랜 반감기를 얻을 것이라고 사료된다. 반면에, 55 는 UDP-클루루론산의 존재 및 부재 하에 30 분 및 43 분의 반감기를 각각 나타냈다. 화합물 12fa 는 I 기에서 44 의 반감기를 보여준다. 이 데이터는 세 화합물 모두 인체 간 마이크로솜에서 허용가능한 안정성을 나타냈음을 시사하며, 17ya 가 12fa 및 55 보다 더 안정함을 보여준다. 이들의 대사를 조사한 결과, 12fa 및 55 가 더 높은 수준의 케톤-환원(데이터 나와있지 않음)을 나타냈으며, 이는 12fa 및 55 가 17ya 보다 더욱 불안정함을 시사했다.

[0618] 화합물 17ya 는 수용성 용해도가 상당함을 나타냈으며, 12fa 및 55 는 허용가능한 용해도를 보여주었다.

[0619] 화합물 17ya 는 이미다졸 고리를 포함하며, 이 고리가 수용성 용해도를 향상시켜 75 μg/mL 을 초과하는 수용성 용해도를 초래했다(표 16). 화합물 12fa 및 55 는 더 적은 수용성 용해도를 나타냈으며, 각각 12 및 19 μg/mL 이었다. 전체적으로, 17ya 는 상당한 수용성 용해도를 잘 보여주었으며, 12fa 및 55 는 허용가능한 수용성 용해도를 나타냈으며 1h 보다는 상당히 향상되었다.

[0620] 화합물 17ya, 12fa 및 55 모두 쥐와 생쥐에 있어서 뛰어난 약동학적 특성 및 생체이용율을 보여주었다.

[0621] **17ya, 12fa** 및 **55** 를 ICR 생쥐 그리고 Sprague-Dawley 쥐에서 대량으로 단일 용량 IV 를 투여했다. 이들의 PK 매개변수들이 표 16 에 요약되어 있다. **17ya, 12fa** 및 **55** 를 생체 내 총 청소율은 생쥐의 경우 각각 19, 61 및 40 mL/분/kg 이었다. 쥐의 경우, **17ya, 12fa,** 및 **55** 의 생체 내 총 청소율은 각각 9.5, 16 및 10 mL/min/kg 이었다. 화합물 **17ya** 는 생쥐와 쥐 모두에서 낮은 청소율을 나타냈다. 화합물 **12fa** 및 **55** 또한 쥐에서는 청소율이 낮았지만, 생쥐에서는 중간 정도의 청소율을 보여주었다. 대사를 극복함으로써 경구적으로 생체 이용 가능한 제제가 될 수 있음을 시사한다. 생쥐와 쥐에서 **17ya** 로부터 2.9 및 1.8 L/kg 의 중간 분배 부피를 얻었으며, **12fa** 로부터는 4 및 1.9 L/kg, 그리고 **55** 로부터는 1.3 및 1.0 L/kg 을 각각 얻었다. **17ya** 의 경구 생체이용율은 생쥐와 쥐에서 각각 36% 및 21 %였다. 반면에, **12fa** 의 경구 생체이용율은 생쥐와 쥐에서 62% 및 35% 그리고 **55** 의 경구 생체이용율은 각각 34% 및 33%이었다. 이 데이터는 화합물 **17ya, 12fa** 및 **55** 모두 경구용으로 사용할 수 있음을 시사한다.

[0622] **화합물 17ya 는 파클리탁셀 내성의 전립선 이종이식 성장을 보여준다.**

[0623] 생쥐에서 파클리탁셀 내성의 전립선암 PC-3_TxR 종양이 300 mm³ 의 부피에 도달하도록 한 다음, 그 종양을 가진 생쥐를 10 mg/kg 의 **17ya** 를 사용하여 경구 처리했다. 제 27 도에서 보는 바와 같이, 대조군의 종양 부피는 13 일에 걸쳐 1521 ± 335 mm³ (평균 ± SE)로 증가했다. 부형제군의 생쥐는 20% 넘게 체중이 감소했으며, 13 일에 도살되었다. **17ya**-처리군의 종양 부피는 6 일 이전에 약간 증가했다. 하지만 이들의 종양 부피는 원래 종양 크기의 미만으로 감소되었으며, 이는 처리군에 의한 부분적 퇴행이 있었음을 시사한다. 그 밖에 그 체중이 시간에 걸쳐 증가했으며, 이는 처리가 외형적인 독성을 나타내지 않았음을 시사한다.

[0624] **실례 21**

[0625] **본 발명의 화합물들의 약동학적 자료**

[0626] 표 17

화합물 ID	인체 간의 마이크로솜에서의 반감기(분)	생쥐 간의 마이크로솜에서의 반감기(분)	쥐 간의 마이크로솜에서의 반감기(분)	개 간의 마이크로솜에서의 반감기(분)	원숭이 간의 마이크로솜에서의 반감기(분)
1h	17	<5	31	19	<5
2e-cis	35				
2i	32				
2k	10	9	32	16	<5
2l	20	11	49	30	8
6a	32	3.43	12	13	16
6b	40	10	9	30	13
6c	47	13	14	29	9
7d	24	37	42	29	15
12da	23	8	28	17	
12fa	56	23	46	26	
12fb	37				
12dab	21	<5	12	46	

[0627]

[0628] **실례 22**

[0629] **4-치환된 메톡시벤조일-아릴 티아졸(SMART)의 생물학적 활성도: 활성 미세관 억제제**

[0630] **재료 및 방법**

[0631] **생체 외 튜블린 중합 분석.** 우뇌 튜블린(0.4 mg, 순도 97% 이상) (Cytoskeleton, Denver, CO)을 10 μM 의 시험 화합물과 혼합시킨 다음 pH 6.9 의 100 μl 표준 튜블린 완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA 및 1 mM GTP)에서 배양했다. 흡광도는 SYNERGY 4 Microplate Reader (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT)를 사용하여 340 nm 의 파장에서 1 분마다 20 분 동안 측정했다. 분광광도계는 튜블린 중합을 위해 37 °C 에 설정했다.

[0632] **MS 경쟁 결합 분석.** 콜히친, 빈블라스틴 및 파클리탁셀(각 1.2 μM)을 배양완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM EGTA, pH 6.9)과 37°C 에서 튜블린(1.2 mg/mL)과 함께 1 시간 동안 배양했다. **1h**(0.5-125 μM)의 콜히친-, 빈블라스틴- 및 파클리탁셀-튜블린 결합과의 개별적인 경쟁을 조사했다. 한외여과법(미세농축기)

(Microcon, Bedford, MA) 및 30k Da 의 분자 크기 한도를 사용하여 튜블린이나 미세관으로부터 자유 형태의 리건드를 분리했다. 콜히친, 빈블라스틴 및 과클리탁셀은 LCMS/ MS 방법으로 결정했다. **1h** 의 리건드 결합 억제에 대한 능력은 어떠한 경쟁도 없는 조건 하에서 대조 결합의 백분율로 표시했다. 각 반응을 세 번씩 반복했다.

[0633] **전립선암 및 흑색종의 세포 배양 및 세포독성 검정.** 모든 전립선 및 흑색종의 세포주들은 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas,VA, USA)로부터 구입한 반면, 세포 배양 재료는 Cellgro Mediatech(Herndon, VA, USA)로부터 구입했다. 화합물들의 항증식 활성도를 네 가지의 인체 전립선암 세포주들(LNCaP, DU 145, PC-3 및 PPC-1) 그리고 두 가지의 인체 흑색종 세포주들(A375 및 WM-164)에서 조사했다. 인체 난소 세포주인 OVCAR-8 및 P-혜를 과잉발현하는 이것의 내성 세포주인 NCI/ADR-RES 를 MDR 모델로써 사용했다. 두 가지의 난소 세포주 모두 국립암연구원(NCI)로부터 얻었다. 모든 전립선암 세포주들은 10% 우태 혈청(FBS)을 사용하여 배양했다.

[0634] **세포 주기 분석.** 세포 주기 분포에 대한 화합물의 영향을 연구하기 위해 유세포 측정을 수행했다. PC-3 및 A375 세포를 성장 배지에서 표시된 농도의 화합물 **1h**, **2k**, **2l** 로써 24 시간 처리했다. 세포 DNA 를 PBS 에서 100 μg /mL 요드화 프로피듐 및 100 μg /mL RNase A 로써 염색했으며, 유세포 분석을 수행하여 세포의 세포 주기 분포를 결정했다.

[0635] **ELISA 에 의한 세포자멸사 검출.** 세포질에서 모노- 및 올리고-뉴클레오솜 강화에 대한 정량화를 사용하여, 제조사의 지침에 따른 화합물의 세포자멸사 유도(세포사 검출 ELISA PLUS, Roche, Germany) 능력을 결정했다.

[0636] **약동학적 연구.** 6 주 내지 8 주령의 수컷 ICR 생쥐(그룹 당 n = 3 또는 4)를 Harlan Inc.로부터 구입하여, 화합물의 약동학(PK) 연구에 사용했다. **1h**, **2k**, **2l**(15 mg/kg)을 PEG300/DMSO(1/4)에 용해하여 꼬리 정맥에 단일 i.v. 주입으로 투여했다. 혈액 샘플은 투여 후 2, 5, 15 및 30 분, 1, 2, 4, 8, 16 및 24 시간에 채취했다. 수컷 Sprague-Dawley 쥐(n = 4; 254 \pm 4 g)는 Harlan Inc.(Indianapolis, IN)로부터 구입했다. **1h**, **2k** 는 경쟁 맥 삽관에 2.5 mg/kg(in DMSO/PEG300, 1/4)의 용량으로 정맥 투여했다. 혈액 샘플(250 μL)을 10, 20, 30 분 및 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 시간에 각각 채취했다. 샘플 제조에는 단백질 침전법을 사용했다. 아세토니트릴 (ACN)의 분취량(200 μL)을 100 μL 의 혈장에 첨가한 다음 15 초 동안 철저히 소용돌이 혼합했다. 원심분리 후, 상층액을 액체 크로마토그래피와 연결된 질량분석기(LC-MS/MS)에서 분석했다. PK 매개변수들은 비구획화 분석을 사용하여 결정했다(WinNonlin, Pharsight Corporation, Mountain View, CA).

[0637] **PC-3 및 A375 종양의 이종이식 연구.** PC-3 및 A375 세포(mL 당 5×10^7 개)를 10% FBS 를 함유한 페놀 레드가 없는 성장 배지에서 제조한 다음, Matrigel (BD Biosciences, San Jose, CA)과 1:1 의 비율로 혼합했다. 종양은 100 μL 의 얻어진 혼합물(동물 당 2.5×10^6 세포)을 6-8 주령 수컷의 무흉선증 누드 생쥐에 옆구리에 피하 (s.c.) 주입했다. 종양의 길이와 너비를 측정하여 종양 부피(mm^3)를 $\pi/6 \times L \times W^2$ 공식에 따라 계산했으며, 여기서 길이(L) 및 너비(W)는 mm 단위로 결정했다. 종양 부피가 150 mm^3 에 도달했을 때, PC-3 종양을 가진 동물에게 부형제[Captex200/Tween80 (1/4)], **1h**(5 및 15 mg/kg), **2k**(5 및 15 mg/kg) 그리고 **2l**(50 mg/kg)을 복강 내 주사를 21 동안 수행하여 처리했다. 빈블라스틴(0.5 mg/kg)을 양성 대조로 사용했으며, 부형제[DMSO/PEG300 (1/9)]와 함께 q2d 로 투여했다. 반면에, A375 종양을 가진 생쥐는 부형제[Captex200/Tween80 (1/4)], **1h**(20 mg/kg) 또는 **2k**(15 mg/kg)를 사용하여 34 일 동안 처리했다. 사용한 투여량은 ICR 생쥐(n = 2/군)에서의 **1h** 및 **2k** 의 급성 독성 연구에 기준하여 선택했으며, 이 연구에서는 각각 30 mg/kg 및 15 mg/kg 까지의 용량을 4 일 연속 복강내 주사한 다음에도 체중 감소는 10%로 나타났다.

[0638] **생체 내 항종양 활성도[종양 성장 억제(% T/C), 종양 성장 지연(T-C 값) 그리고 종양 세포 사멸(총 log 세포 사멸)].** 약물의 영향에 관한 증거를 다음 매개변수들에 의해 설명한다: % T/C = [Δ tumor 처리군의 종양 부피] / [Δ 대조군의 종양 부피] \times 100%. T-C 값(종양 성장 지연)은 처리군(T) 및 대조군(C)에서 종양이 사멸된 크기(이 연구에서는 600 mm^3)에 도달하는데 필요한 중간값 시간(단위: 일)에 근거했다. 이 값들을 다시 다음 방정식에서 종양 세포 사멸의 정량화에 사용했다: log 세포 사멸 = (T-C) / (3.32 \times Td). Td 는 종양 부피의 배가 시간(일)이다. 이 연구에서는, 종양의 배가 시간은 300 에서 600 mm^3 까지 걸리는데 필요한 시간으로 정의했다.

[0639] **로타로드 시험.** ICR 생쥐가 12 rpm 으로 회전하는 막대 위에서 120 초 이상 있을 수 있도록 하루에 3 회 그리고 2 일 동안 훈련을 수행했다. 회전하는 막대에서 있을 수 있는 시간의 길이에 따라 생쥐들을 무작위화 한 다음 군당 7 - 8 마리씩 나누었다. **1h** 를 5 또는 15 mg/kg in Captex200/Tween80 (1/4)의 용량으로 복강 내 주입을 수행했다. 동일한 조건 하에서 0.5 mg/kg/일 용량의 빈블라스틴을 양성 대조로 사용했다. 로타로드 시험은 1 주

에 2 회 수행했다. 처리는 31 일에 중단했으며, 사후 관찰은 처리가 종료된 후 1, 2 및 4 주에 각각 이루어졌다. 회전 속도는 5 분 동안 59 rpm 에서 40 rpm 으로 증가했다. 생쥐가 회전 막대에서 있을 수 있는 시간의 길이로써 그 능력을 측정했다.

[0640] **생체 내 약물 내성 연구.** PC-3 이종이식 연구가 끝난 다음, 대조 및 1h 처리(15 mg/kg)군으로부터 고형 종양을 제거하여 0.1% 콜라겐 분해효소(Type I) 및 50 mg/mL DNase(Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ)로 분해했다. 분산된 세포를 RPMI 배지 + 10% FBS 에 놓은 다음 37°C 및 5% CO₂ 에서 배양하여 부착시켰다. 1h 의 항증식 효과를 비교하여, PC-3 이종이식에 남아있는 종양 세포가 약물에 대한 민감도를 얻었는지 결정했다. ATCC 로부터 얻는 PC-3 세포를 생체 외 대조로 사용했다. 통계적 분석은 단순 t-검정으로 수행했다.

[0641] **결과**

[0642] 구조-활성도 관계 연구에 근거하여, 세 가지 화합물(제 28A도)을 생물학적 특성화를 위하여 선택했다. 1h 및 2k 는 낮은 나노몰 범위의 세포독성을 가진 강력한 분자인 반면, 개선된 용해도를 가진 가능한 대사물로서 논리적으로 설계된 21은 항증식 효과가 가장 적었다(표 18).

[0643] 표 18: 전립선, 흑색종 및 약물 내성 세포주에 대한 화합물의 생체 외 효능(n = 3, 평균 ±SE). 파클리탁셀, 빈블라스틴 및 콜히친은 과거의 참조 문헌에서 양성 대조로 사용되었음.

Cell line	Cell type	IC ₅₀ ± SEM (nM)					
		SMART-H	SMART-F	SMART-OH	Paclitaxel	Vinblastine	Colchicine
LNCaP	Prostate	28 ± 4 ^a	6 ± 1 ^a	103 ± 9	1.7 ± 0.2	1.1 ± 0.1	16 ± 4
PC-3	Prostate	21 ± 1 ^a	13 ± 1 ^a	87 ± 5	4.8 ± 0.3	2.1 ± 0.2	11 ± 1
Du-145	Prostate	71 ± 4 ^b	12 ± 1 ^a	116 ± 14	5.1 ± 0.1	1.8 ± 1.1	10 ± 2
PPC-1	Prostate	43 ± 5 ^a	8 ± 1 ^a	76 ± 2	2.3 ± 0.8	1.1 ± 0.4	20 ± 1
B16-F1	Melanoma	55 ± 5 ^a	43 ± 21 ^a	113 ± 6	17 ± 2	4.7 ± 0.7	29 ± 5
A375	Melanoma	28 ± 5 ^a	33 ± 14 ^a	93 ± 11	12 ± 3	1.1 ± 0.2	20 ± 3
OVCAR-8	Ovarian	35 ± 2	34 ± 3	110 ± 8	4.7 ± 0.1	3.9 ± 0.1	17 ± 1
NCI/ADR-RES	Ovarian	13 ± 1	12 ± 1	45 ± 5	6263 ± 634	582 ± 57	1113 ± 79
Resistance Factor		0.4	0.4	0.4	1333	149	65

[0644] 표 18의 SMART-H는 1h; 표 18의 SMART-F는 2k; 그리고 표 18의 SMART-OH는 21.

[0646] SMART는 튜블린 상의 콜히친 결합 부위에 결합하여 미세관 중합을 억제했다.

[0647] 최저 튜블린(순도 97% 초과)을 개별 화합물(10 μM)과 배양시켜 튜블린 중합에 대한 영향을 시험했다(제 28B도). 1h 및 2k는 튜블린 중합을 90% 억제한 반면, 21은 중합을 55%만 억제했다. 이전의 연구에서는, 1h가 농도에 의존하는 튜블린 중합의 억제를 보여주었다. 또한, 동일한 실험 조건 하에서 1h(4.23 μM)의 IC₅₀은 콜히친(4.91 μM)과 유사했다. 이 데이터는 이 화합물들이 그 세포독성에 상응하는 강력한 항튜블린 중합 활성도를 나타냄을 시사한다(표 18). 이 화합물들이 튜블린 상에서 알려진 결합 부위에 대해 경쟁하는 능력을, 본 실험실에서 개발된 신규 MS 경쟁 결합 검정을 사용하여 결정했다. 튜블린 상의 세 결합 부위에 해당하는 세 튜블린 리간드인 콜히친, 빈블라스틴 및 파클리탁셀을 이러한 경쟁적 결합 연구에 사용했다. 1h는 0.1-125 μM의 농도 범위에서, 튜블린에 대한 빈블라스틴이나 파클리탁셀의 결합과는 경쟁하지 않았음이 밝혀졌다(제 28C도).

[0648] SMART 화합물은 다약물 내성이 있는 암 세포주의 성장을 억제한다.

[0649] 암 세포주의 성장을 억제시키는 화합물들의 능력을 SRB 검정을 사용하여 평가했다. 표 18에서 보는 바와 같이, 이 화합물들은 네 가지의 전립선암 세포주 그리고 두 가지의 흑색종 세포주를 포함하는 몇 가지 인간 암 세포주들의 성장을 억제했으며, IC₅₀ 값은 낮은 나노몰의 범위에 있었다. 세 화합물 가운데, 21의 효능이 가장 낮았다(IC₅₀ 76~116 nM). 2k가 최상의 항증식 효과를 보였으며, IC₅₀은 전립선암과 흑색종 세포주에서 6과 43 nM의 범위에 있었다. 또한, 이 화합물들의 OVCAR-8 및 NCI/ADR-RES 세포주에 대한 영향 또한 평가했다(표 18). 이 화합물들의 MDR 세포(NCI-ADR-RES) 및 그 어미 세포주(OVCAR-8)에 대한 효능은 동등했다. 파클리탁셀, 빈블라스틴 및 콜히친의 상대적 내성 값은 각각 1333, 149 및 65배였다(표 18). 이 데이터는 화합물들의 P-gp-매개 약물 내

성의 회피를 나타냈다.

[0650] SMART 화합물들은 세포 주기의 G2/M 기에서 PC-3(전립선) 및 A375(흑색종) 세포를 억압하며 세포자멸사를 유도한다. PC-3 및 A375 세포를 10, 50, 200 및 1000 nM의 화합물들에 24시간 노출시켰다. 이러한 SMART 화합물과의 처리는 G2/M 기에서 PC-3 및 A375 모두의 농도에 의존하는 축적을 초래했으며, 동시에 G0/G1 기에서 세포의 비율의 감소를 초래했다(제 29A도 및 제 29B도). 50내지 200 nM의 1h, 2k, 2l로 처리했을 때, G2/M 기에서 세포의 비율이 상당히 감소했다. 그 다음, 24시간 처리 후 PC-3 및 A375 세포에서 세포질의 DNA-히스톤 복합체 농도를 측정하여 세포자멸사를 검사했다. SMART 화합물 농도의 증가는, PC-3 및 A375 세포에서 세포질의 DNA-히스톤 복합체 농도의 증가를 초래했다(제 29C도). 이러한 영향은 PC-3 세포보다 A375 세포에서 더 두드러졌지만, 세포자멸사는 두 세포 유형 모두에서 분명했다. 1h 및 2k는 50 nM의 농도에서 보통의 세포자멸사를 유도한 반면, 2l은 200 nM 이상의 농도에서만 세포자멸사를 유도했다.

[0651] SMART 화합물의 생체 내 PK 프로필. 각 화합물의 약동학적 특성을 얻기 위하여, 해당 화합물(15 mg/kg)의 단일 투여량을 ICR 생쥐의 꼬리에 정맥 투입했다(제 30A도). 1h 및 2k는 유사한 PK 특성을 나타낸 반면, 2l은 1h 및 2k 보다 약간 큰 AUC를 나타냈으며, 이는 2l의 보다 낮은 청소율을 나타낸다(표 19). 2l은 또한 V_{ss}가 1h 및 2k에 비해 2-3배 더 컸다. 세 화합물들의 청소값은 모두 생쥐의 간 혈류에 해당하는 90 mL/min/kg 이상이었으며, 이는 화합물의 제거에 있어서 간에 의한 제거 외에도 다른 분해 경로가 있을 수 있음을 시사한다. 1h 및 2k(2.5 mg/kg)의 약동학 또한 쥐를 통해 조사했다(제 30B도). 흥미롭게도, 낮은 청소율 및 간 추출 속도를 두 화합물 모두에서 얻었으며, 이는 이 화합물들이 종에 따른 청소율이 차이를 나타냄을 시사한다. 쥐에서 iv 투여를 한 경우, 1h는 바람직한 약동학적 특성을 나타냈으며, 그 내용은 낮은 청소율(6 mL/min/kg), 보통의 분포 부피(7.6 L/kg), 긴 반감기(24시간) 그리고 높은 노출(AUC, 5.8 hr*µg/mL) 이었다(표 19).

[0652] 표 19: SMART 화합물의 약동학적 특성. SMART들은 생쥐와 쥐에서 각각 15 mg/kg 및 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥(i.v.) 투여했다.

<i>In vivo</i> , pharmacokinetic parameters of SMART compounds					
Species	Parameter	Unit	SMART-H	SMART-F	SMART-OH
Mice	AUC	hr * µg/mL	1.9	2.2	2.6
	t _{1/2}	min	140	141	740
	V _{ss}	L/kg	4.9	6.6	16.5
	CL	mL/min/kg	130	112	90
Rats	AUC	hr * µg/mL	5.8	1.6	NA
	t _{1/2}	min	1431	2410	NA
	V _{ss}	L/kg	7.6	34	NA
	CL	mL/min/kg	6	11	NA

NA, not available

[0653] 표 19의 SMART-H는 1h; 표 19에서 SMART-F는 2k; 표 19에서 SMART-OH는 2l.

[0655] SMART 화합물들은 전립 및 흑색종의 이종이식 성장을 신경독성 없이 억제한다. 전립선암 PC-3 및 흑색종 A375 종양이 생쥐에서 150 mm³의 부피에 도달하도록 한 다음, 얻어진 종양을 가진 생쥐를 SMART 화합물로 처리했다. 제 31A도에서 보는 바와 같이, 대조군의 종양 부피는 연구 기간 동안 21일에 걸쳐 680 mm³까지 증가했다. 1h 처리군의 종양 부피는 21 일까지 370 mm³(5 mg/kg 처리) 및 176 mm³(15 mg/kg 처리)로 각각 증가했으며, 이것은 이 화합물의 강력한 항종양 활성도를 나타낸다. 2k 처리된 동물들의 종양은 269 mm³(5 mg/kg 처리) 및 292 mm³(15 mg/kg 처리)로 각각 증가한 반면, 2l(50 mg/kg) 처리군의 동물들은 21 일의 종양 크기가 331 mm³였다. 이러한 종양 부피의 감소는 SMART 화합물의 철회 후 되돌려졌다(자료는 나와있지 않음). 표 20은 SMART 화합물들

의 생체 내 효능(%T/C, T-C 값 및 log 세포 사멸)을 요약한 것이다.

[0656] 표 20: SMART 화합물들(i.p. 투여)의 전립선(PC-3), 흑색종(A375)에 대한 생체 내 효능. %T/C, T-C 값 및 log 세포 사멸이 요약되어 있음. 흑색종 이중이식의 배가 시간은 4.6일이었다. 빈블라스틴을 양성-대조로 사용했음. % T/C ≤ 42%는 국립암연구소의 기준에 의해 중간 정도의 활성으로 간주됨. NA(해당 없음).

Compound	Dosage (mg/kg)	Xenograft model	% T/C	Median time to reach 600 mm ³	T-C (days)	Total log cell kill
Vehicle	NA	Prostate	100	19 days	NA	NA
Vinblastine	0.5	Prostate	29	NA	NA	NA
SMART-H	5	Prostate	29	NA	NA	NA
SMART-H	15	Prostate	4	NA	NA	NA
SMART-F	5	Prostate	21	NA	NA	NA
SMART-F	15	Prostate	24	NA	NA	NA
SMART-OH	50	Prostate	34	NA	NA	NA
Vehicle	NA	Melanoma	100	18 days	NA	NA
SMART-H	20	Melanoma	30	28 days	10	0.7
SMART-F	15	Melanoma	28	29 days	11	0.7

[0657] 표 19의 SMART-H는 1h; 표 19에서 SMART-F는 2k; 표 19에서 SMART-OH는 21.

[0659] 1h 종양은 5 및 15 mg/kg 처리(모든 용량은 복강내 주입(i.p.))에서 29% 및 4%의 %T/C를 초래한 반면, 2k는 5 및 15 mg/kg 처리에서 각각 21% 및 24%의 % T/C를 초래했다. 21이 높은 용량(50 mg/kg)에서 34%의 %T/C를 나타냈다. 양성 대조인 빈블라스틴은 PC-3 이중이식에서 22일에 29%의 %T/C를 보였다(제 31B도). 독성 관찰을 위한 체중 측정에 의하면, 1h(15 mg/kg) 처리한 8마리 생쥐 가운데 1마리만 그리고 2k (15 mg/kg) 처리한 7마리 생쥐 가운데 2마리가 15%을 초과하는 체중 감소를 보였다. 이 화합물들의 PC-3 전립선 종양에 대한 항종양 효과 외에도, 1h(20 mg/kg) 및 2k(15 mg/kg)는 A375 종양의 상당한 감소를 잘 보여주었다. 제 31C도에서 보는 바와 같이, 대조군의 종양 부피는 2183 mm³까지 증가한 반면, 1h 및 2k 처리군의 종양 부피는 각각 775 mm³ 및 722 mm³까지 증가했다. 1h 및 2k 처리는 각각 28% 및 29%의 %T/C를 초래했다. 1h의 생체 내 신경독성 영향을 검사하기 위해 로타로드 시험을 수행했다. 생체 내 효능 실험의 결과에 근거하여, 5 또는 15 mg/kg [i.p. 투여, Captex200/Tween80 (1/4)]의 1h를 선택하여 운동 조절에 대한 영향을 연구했다. 동일한 조건 하에서, 0.5 mg/kg 빈블라스틴에 의한 처리를 양성 대조로서 사용했다. 제 31D도에서 보는 바와 같이, 생쥐가 회전 막대에 있을 수 있는 시간(단위: 초)을 점점 감소시켰으며, 부형제군과 비교하여 27일 및 31일(p < 0.05)에는 유의성을 획득했다. 하지만 1h 처리군에서는 어떠한 유의한 차이도 관찰할 수 없었으며, 이것은 1h가 항종양 효과와 연관 있는 용량을 ICR 생쥐에 투여했을 때 신경독성을 초래하지 않았음을 시사한다.

[0660] 1h는 PC-3 종양을 가진 생쥐에서 약물 내성을 생성하지 못했다. 본 발명가들은 부형제(n = 3) 또는 15 mg/kg 1h(n = 3)를 사용하여 21일 동안 누드 생쥐를 처리한 다음, PC-3 종양을 절제했다. 방법 절에서 설명한 바와 같이, 고품 종양을 분해하여 세포 안으로 분산시켰다. ATCC(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 얻은 PC-3 세포주를 대조로 사용했다. ATCC, 부형제부터 분리된 세포 그리고 1h 처리 종양으로부터의 PC-3 세포에 대한 IC₅₀ 값은 각각 29.1 ± 1.1, 29.1 ± 0.8, 및 30.4 ± 0.5 nM였다. 이 데이터는 21일 동안의 연속적인 1h 처리 후에도, 1h는 PC-3 종양에서 약물 내성을 유도하지 않았음을 잘 보여준다.

[0661] 실례 23

[0662] 분자 모델 링

- [0663] 방법
- [0664] 모든 분자 모델링 연구는 Dell Linux 워크스테이션에서 Schrodinger Molecular Modeling Suite 2008(Schrodinger LLC, New York, NY)을 사용하여 수행했다. ABI 화합물의 크기가 DAMA-콜히친 보다 ABT-751에 더 근사하기 때문에, ABT-751(PDB 코드: 3KHC)의 튜블린 복합체를 모델링 시스템으로 선택했다. ABI 들을 Ligpep 모듈을 사용하여 구축한 다음, Schrodinger Suite 에서 Glide 모듈을 사용하여 ABT-751 부위에 도킹시켰다. 최상의 도킹 복합체를 제한된 분자동역학에 적용시키고, OPLS-2005 역장을 가진 Macromodel 모듈을 사용하여 모든 변형을 방출시켰다. 리건드와 15 Å 이내의 주위 잔류물들이 자유롭게 이동하도록 했으며, 15 Å 반경 외부의 잔류물은 고정시켰다.
- [0665] 결과
- [0666] 튜블린에서 ABI 화합물의 결합에 대한 분자 모델링을 연구했다. PDB 데이터뱅크에서 리건드-튜블린 복합체에 대한 몇 가지 결정 구조가 존재하며, 가장 최근의 것은 Dorleans 등의 것이다. 일반적으로, 콜히친 결합 포켓은 다양한 분자 구조들을 허용하는데, 이는 리건드 결합 시 상당한 형태의 변형을 나타낼 수 있다. 실제로 Dorleans 등은 비어 있는 튜블린 이량체와 리건드-튜블린 복합체 모두의 결정 구조를 풀어냈다. 이들의 발견한 바에 의하면, 리건드의 존재 하에서는 베타 단량체의 루프 7(T7, 잔기 244-251, **제 32 도**)에 안으로 접혀 결합 포켓을 차지하는 반면, 이것은 리건드 결합과 함께 밖으로 펼쳐진다. 관련 있는 헬릭스 7(H7, 잔기 224-243) 및 헬릭스 8(H8, 잔기 252-260)은 리건드 결합 시 제거된다. T7 의 제거되는 정도가 개별 리건드의 크기에 의존하는 것을 짐작할 수 있다. 이러한 유연성은 실제의 결정 구조를 해결하지 않고서는 각 개별 리건드의 정확한 결합 방식을 이해하는 것이 상당한 도전임을 나타낸다. 그렇지만 가능한 결합 방식을 세밀하게 분석함으로써 여러 리건드들의 결합에 대한 어느 정도의 직관은 허용할 것이다.
- [0667] **12cb** 및 **11cb**(막대 모델)의 결합 방식은 **제 32A 도** 및 **제 32B 도**에 각각 나와있다. 비교를 위하여, ABT-751 및 DAMA-콜히친(와이어 모델) 복합체그리고 ABI-**12cb**/튜블린 복합체의 결정 구조는 **제 32A 도**에 나와있다. 명확성을 위하여 β-튜블린에서 결합 포켓을 형성하는 관련 있는 이차 구조들만이 **제 32A 도**에 나와 있다. **12cb**, ABT-751 및 DAMA-콜히친의 전체 구조들은 결합 포켓에 매우 잘 겹쳐있다. 화합물 **12cb** 와 튜블린 사이의 가능한 수소 결합 몇 개가 파악되었다. **12cb** 의 카보닐기는 충분히 가까운 곳에 위치하여, H8 에서 Leu-252 의 백본 NH 그리고 튜블린 β-단량체에서 T7 의 Asp-251 측쇄와 두 개의 수소 결합에 의한 상호작용을 형성할 수 있었다. C-고리의 파라-불소 치환기는 T7 에서 Cys241 그리고 S6 에서 Tyr202 의 측쇄들에 근접하므로, 하나 또는 두 개의 수소 결합을 형성하는 것이 가능하다. 이미다졸의 양성자는 튜블린 α-단량체에서 T5 루프(잔기 173-182)의 Thr179 에 매우 가까우므로 수소 결합을 형성할 가능성이 있다(**제 32A 도**). 방향족 고리가 제공하는 소수성 상호작용과 함께, 이러한 산소 결합의 가능한 형성은 튜블린 이량체에 대한 높은 결합 친화력에 기여할 수 있을 것이며, 따라서 높은 항증식 효능을 초래할 것이다.
- [0668] 세 방향족 고리 가운데 두 개가 β-단량체의 결합 포켓을 차지할 수 있으므로 **11cb** 의 결합 방식은 정의가 될 것으로 짐작할 수 있는 반면, 셋째 고리는 α/β-단량체의 인터페이스를 향하여 연장될 수 있는데, 이는 DAMA-콜히친의 측쇄가 결합하는 방식과 유사하다. 본 모델링 연구에 의하면, 보호기는 튜블린 이량체 인터페이스로 연장될 가능성이 있으며, 반면에 **11cb** 의 A 및 C 고리들은 **12cb** 와 유사한 결합 포켓 및 방향을 차지한다(**제 32B 도**). **11cb** 에 추가의 고리 시스템이 있지만, 위의 설명은 이 두 화합물들 사이의 유사한 활성도를 설명할 수 있다. **제 32A 도** 및 **32B 도**에 나와 있는 분자 모델링 연구의 결과에 의하면, 수소 결합 주개는, α/β-튜블린 이량체의 β-소단위에서 루프 7 의 Cys-241 에 존재하는 티올기가 될 가능성이 있다.
- [0669] ABI **12fb** 의 결합 방식에 대한 모델을 만들었으며(나와 있지 않음), 이를 α/β-튜블린 이중이량체의 DAMA-콜히친(콜히친의 구조는 제 19 도 참고)과 비교했다. **12fb** 및 DAMA-콜히친의 전반적 구조는 매우 잘 겹쳐졌다. p-플루오로페닐 부분은, β-소단위에서 T7 루프와 상호작용하는 트리메톡시페닐 부분과 겹친다. 마찬가지로 p-클로로페닐 부분은, DAMA-콜히친의 7-구성원 고리가 있는 포켓의 다른 쪽을 차지하며, 또한 염소 원자는 메톡시 부분이 상호작용하는 포켓을 차지한다.
- [0670] 실례 24
- [0671] 미세관 이미징
- [0672] 재료 및 방법
- [0673] ABI들과 세포 내의 튜블린 사이의 작용에 대한 가시적 증거를 위하여 Cellomics Cytoskeleton 재배열 키트를 사

용했다(Thermo Scientific, Rockford, IL). 콜라겐 코팅된 96-웰 플레이트(Becton Dickinson Labware, Bedford, MA)를 사용하여, WM-164 흑색종 세포를 각 화합물로서 2개씩 18시간 동안 처리했다. 다음, 세포를 4% 파라포름알데히드(Thermo Scientific, Rockford, IL)로써 고정시키고 키트에 있는 투과화 완충액을 사용하여 투과화시켰다. 튜블린의 일차 항체 그리고 형광표지의 이차 항체를 세포에 첨가했다. 세포 핵은 DAPI로써 염색했다. 모든 세포에 Whole Cell Stain Green 또한 도포했다. 모든 이미지는 Olympus IX71 도립 형광 현미경(Olympus Corp., Tokyo, 일본) 및 튜블린(적색), 핵(흰색) 및 세포 전체(녹색)의 개별 이미지에 대한 오버레이로써 수집했다. 비교 목적상, 파클리탁셀, 콜히친 및 ABT-751 그리고 ABI도 포함시켰다.

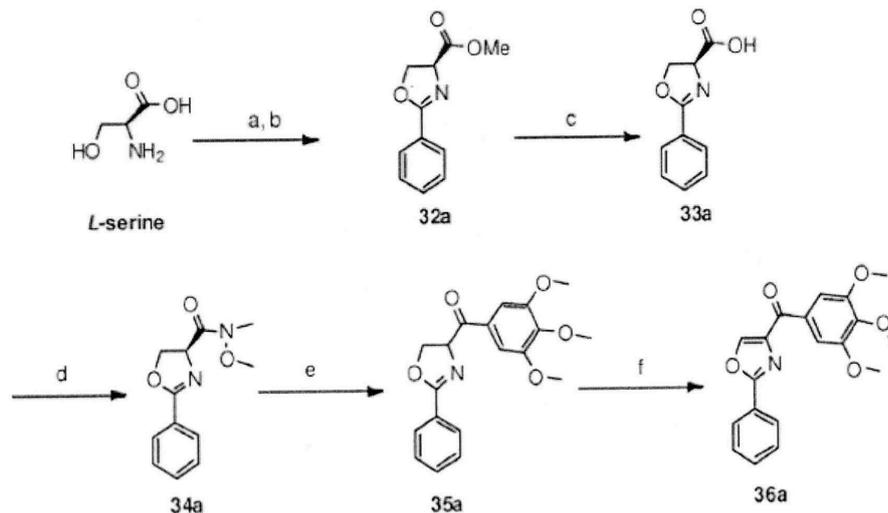
[0674] **결과**

[0675] 세포 내에서 튜블린과 상호작용하는 ABI의 가시적 증거를 조사했다. 인간 흑색종 WM-164 세포를 여러 화합물들로 처리했을 때 발생한 미세관 전위가 **제 33도**에 나와 있다. 미세관의 이미지들은 시험한 다섯 개의 화합물 모두가 세포 뼈대의 전위를 초래했음을 분명히 보여준다. 파클리탁셀과 다른 네 가지 화합물들(콜히친, ABT-751, **12cb** 및 **12da**) 사이에 상당한 차이가 있었다. 파클리탁셀에 의한 처리 시, 내조와 비교하여 핵 주위에 규칙적으로 위치한 미세관들의 축합을 초래했으며, 이는 안정화하는 미세관의 작용 기전과 일치하는 것이다. 반대로, 콜히친, ABT-751, **12cb**, 및 **12da**에 의한 처리 시 미세관에 대해 유사한 영향을 보였으며 또한 어느 정도의 미세관 분해를 초래했는데 이는 탈안정화하는 미세관의 작용 기전과 일치하는 것이다. 이상의 결과는 또한 ABI들이 콜히친과 동일한 세포 표적을 공유했으며 동일한 세포 영향을 유도했음도 확인하는 것이다.

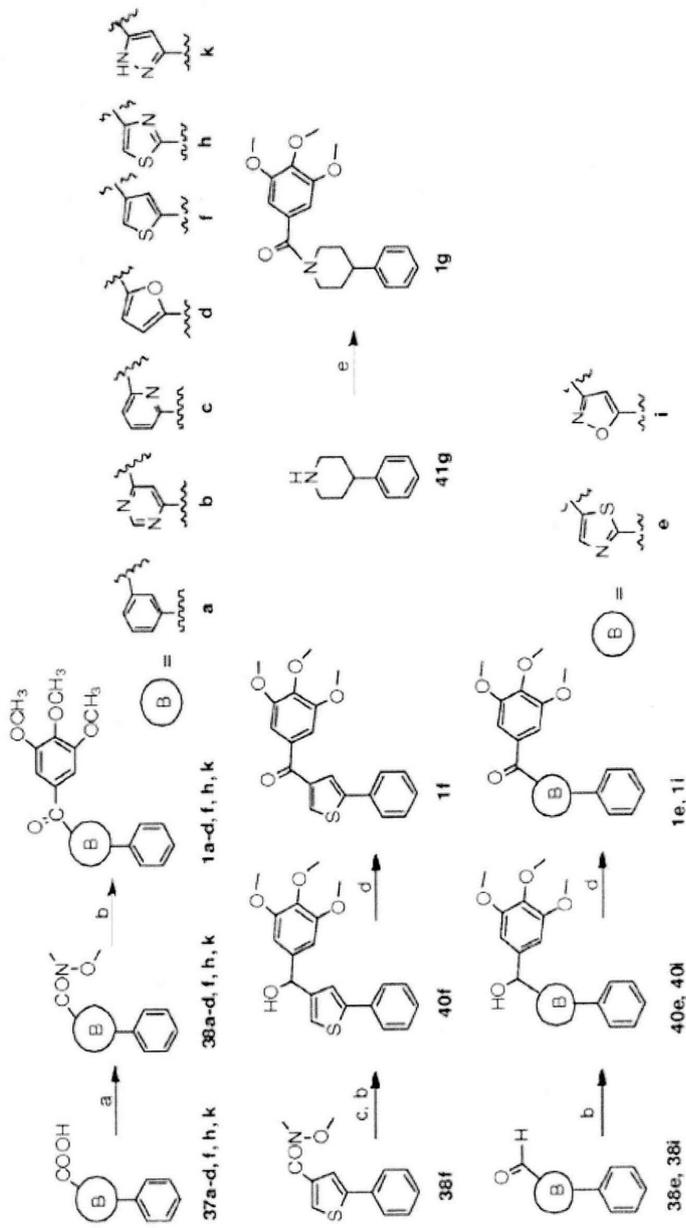
[0676] 여기서 설명한 모든 특징들(모든 동반되는 청구항들, 요약서 및 도면) 그리고/또는 여기서 공개된 모든 방법이나 공정의 모든 단계들은 위의 모든 양상들과 **어떠한** 조합으로든 합쳐질 수 있지만, 단 특징 및/또는 단계들의 적어도 일부가 서로 배타적인 경우의 조합은 제외된다. 여기서 바람직한 실시예들을 상세히 묘사하고 설명했지만, 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않는 한 다양한 변형, 추가, 대체 등이 가능하며, 그러므로 이들을 다음에 나오는 특허청구의 범위에서 정의되는 바와 같은 본 발명의 적용 범위에 존재하는 것으로 간주하는 것은 당업자에게는 분명할 것이다.

도면

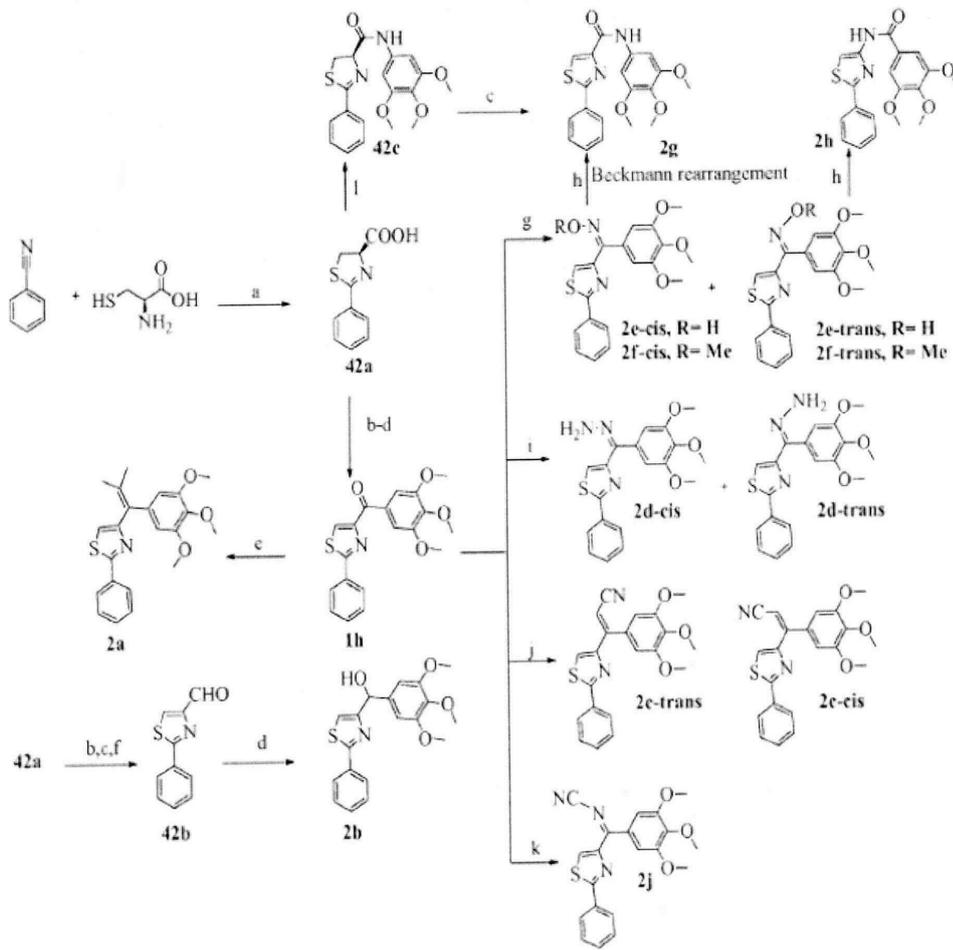
도면1



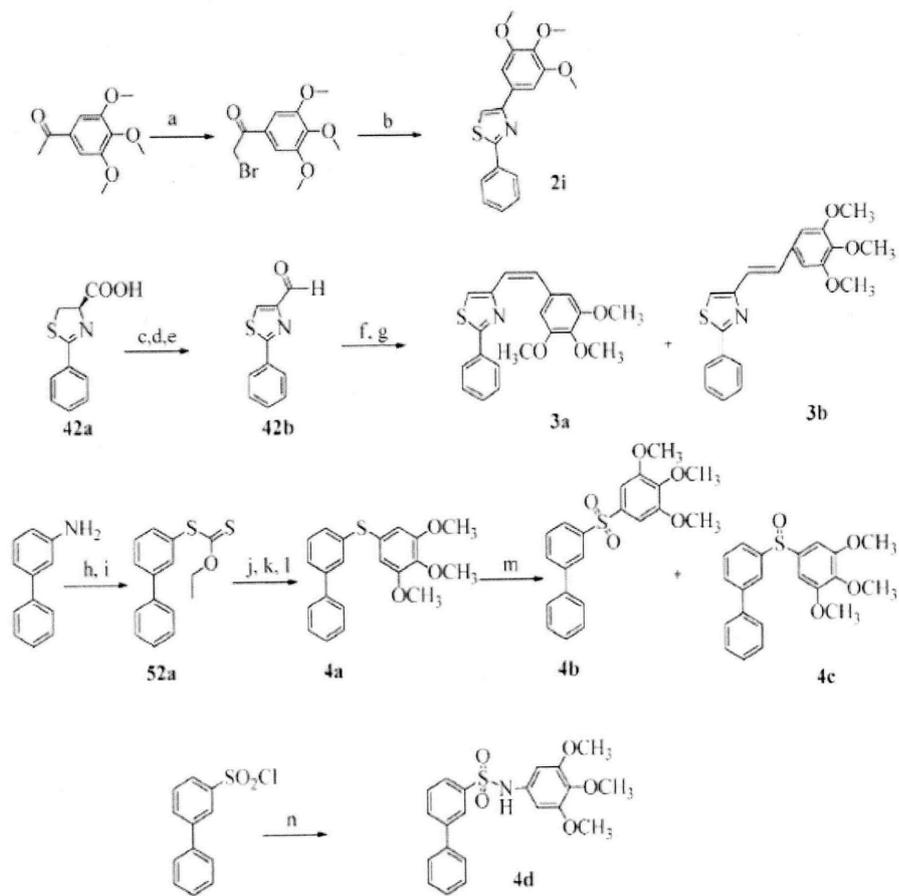
도면2



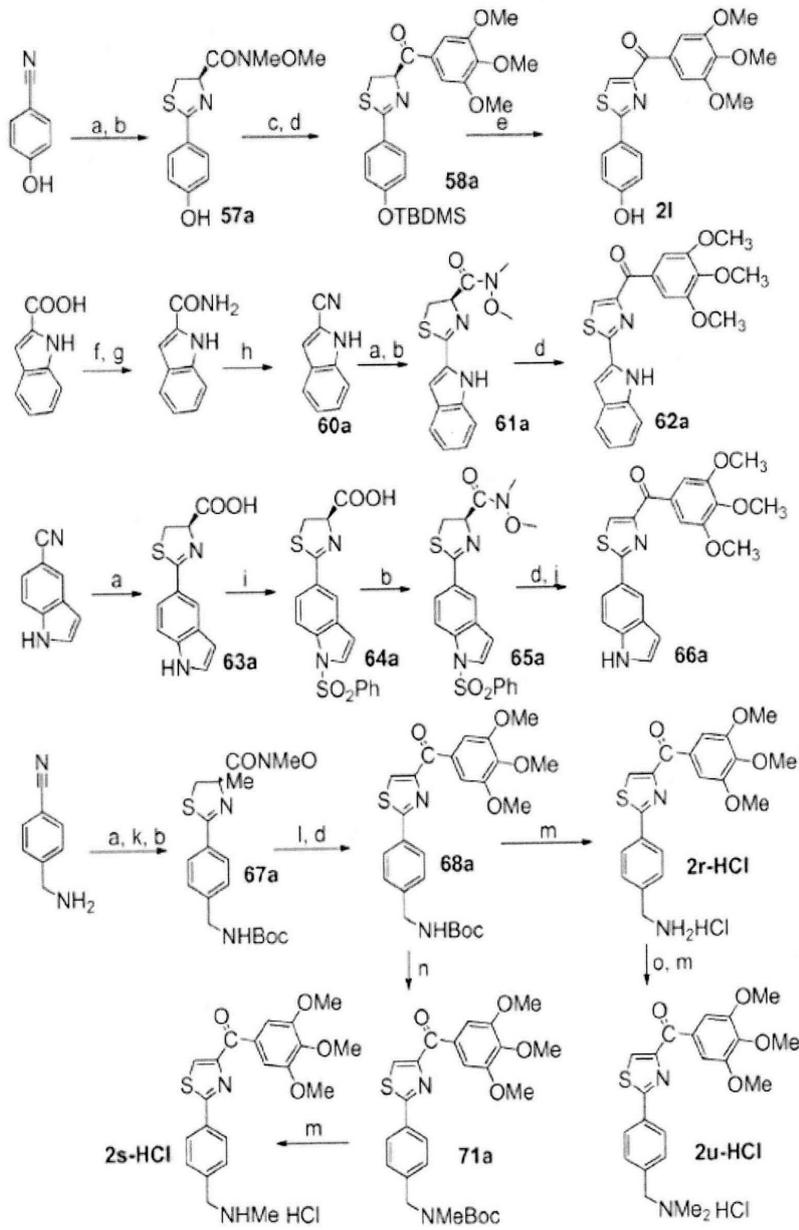
도면3



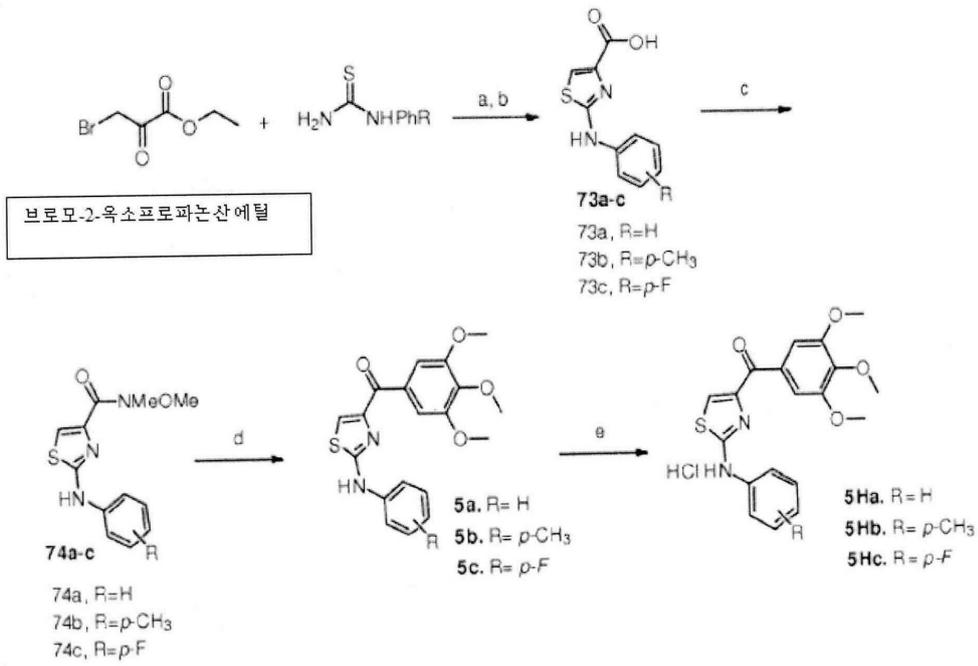
도면4



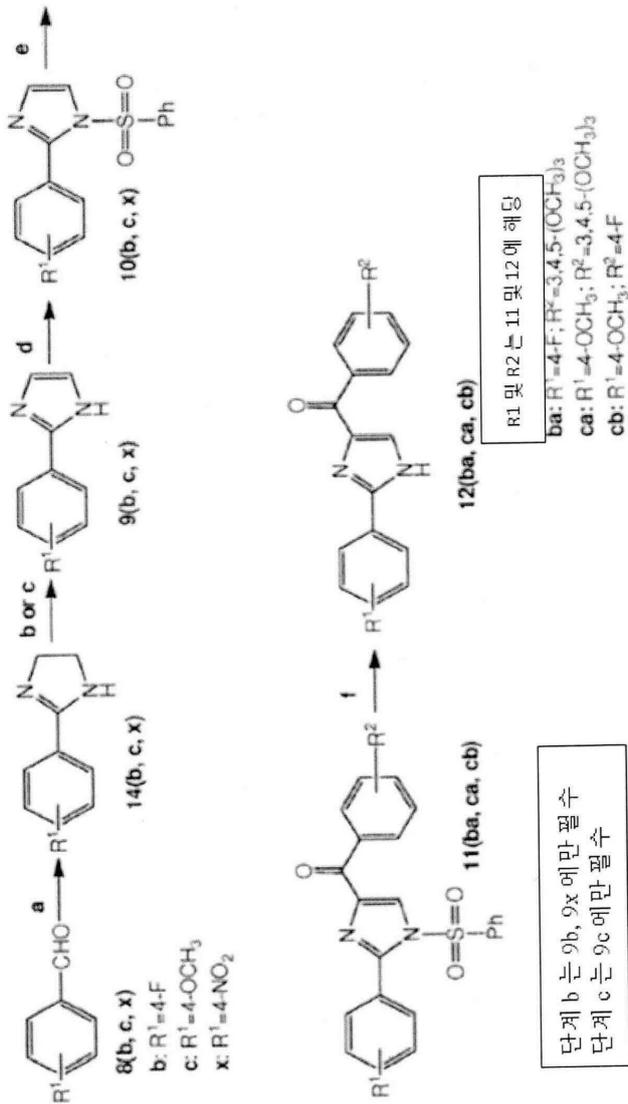
도면5



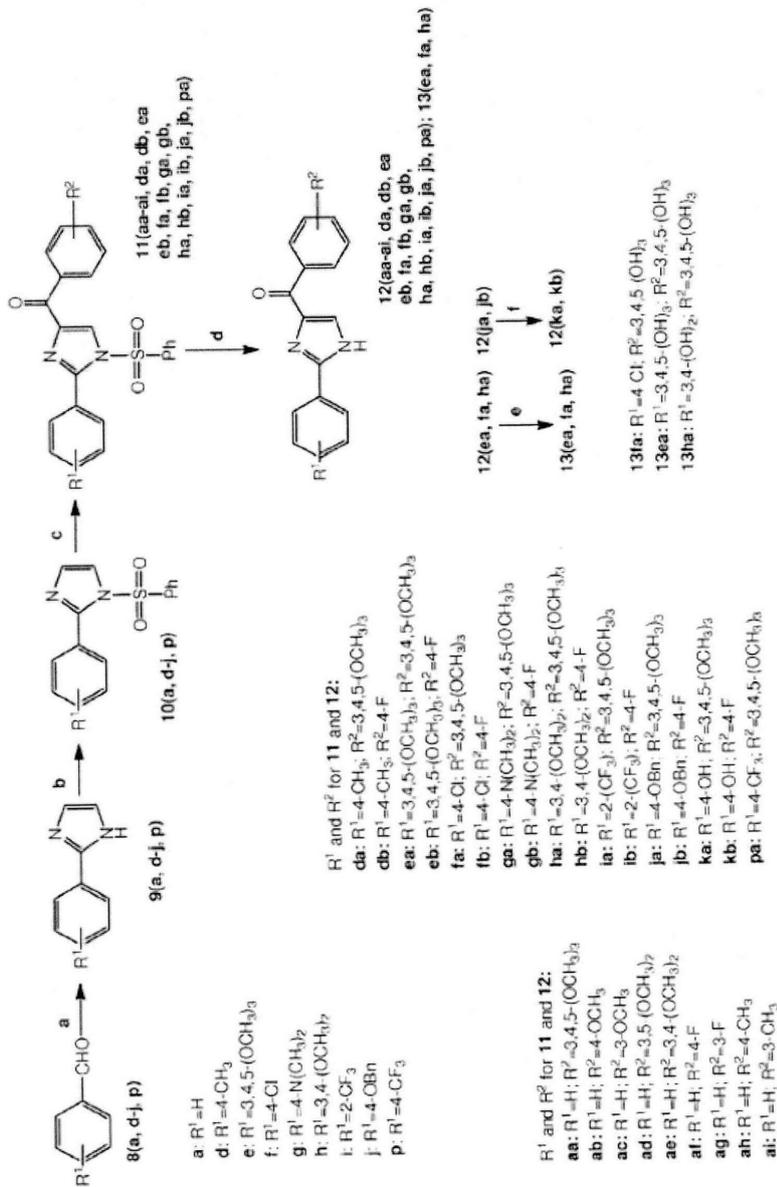
도면6



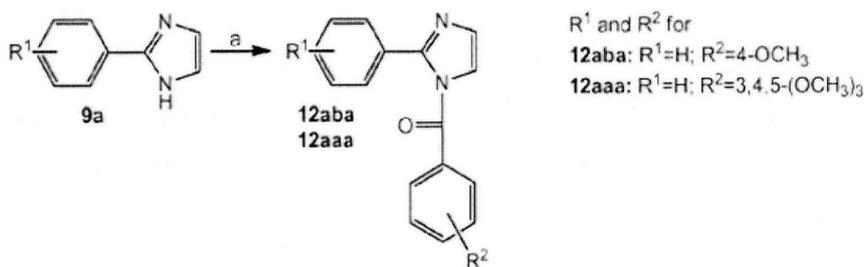
도면7



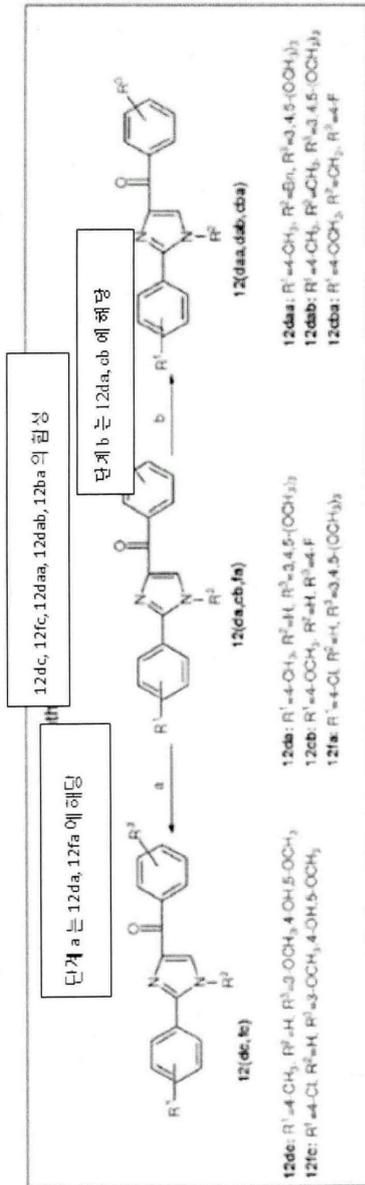
도면8



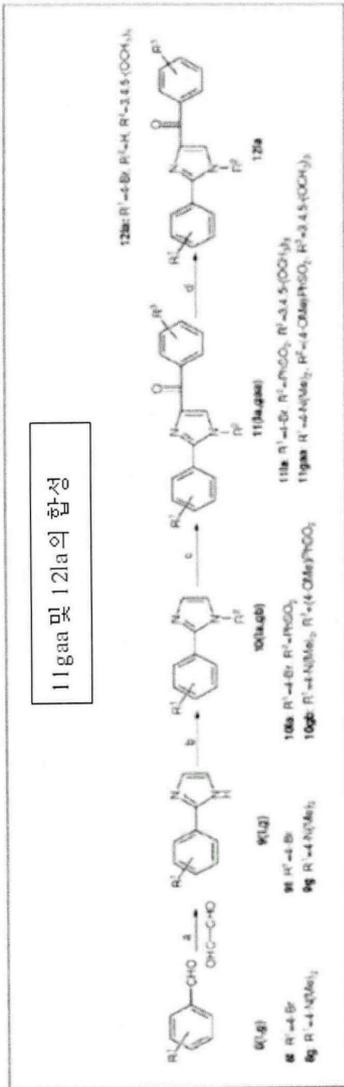
도면9



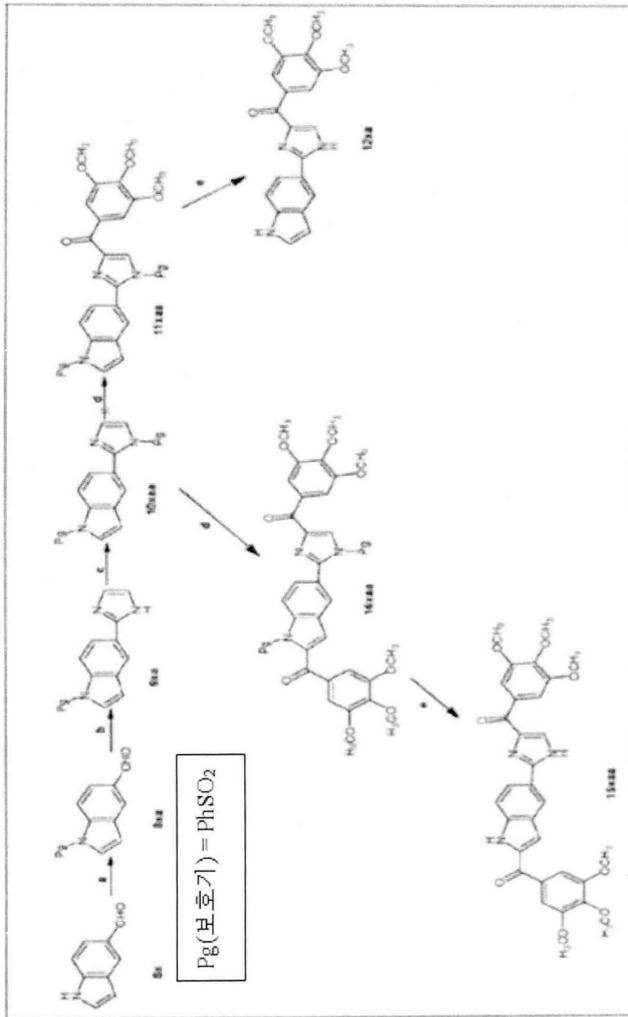
도면10



도면11



도면12



도면13

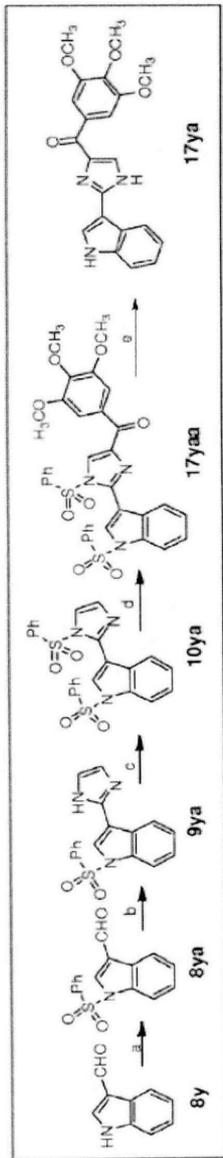
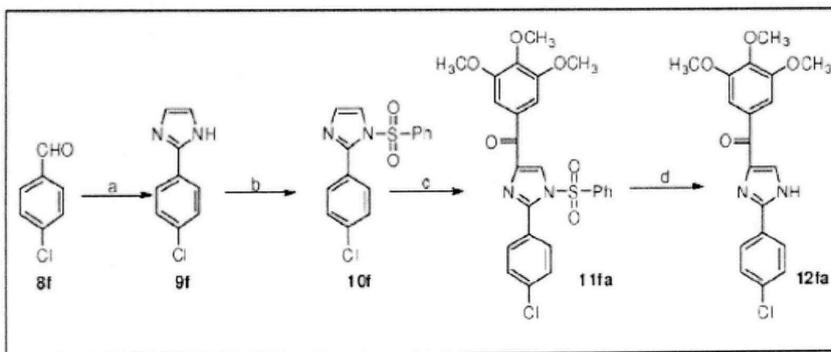
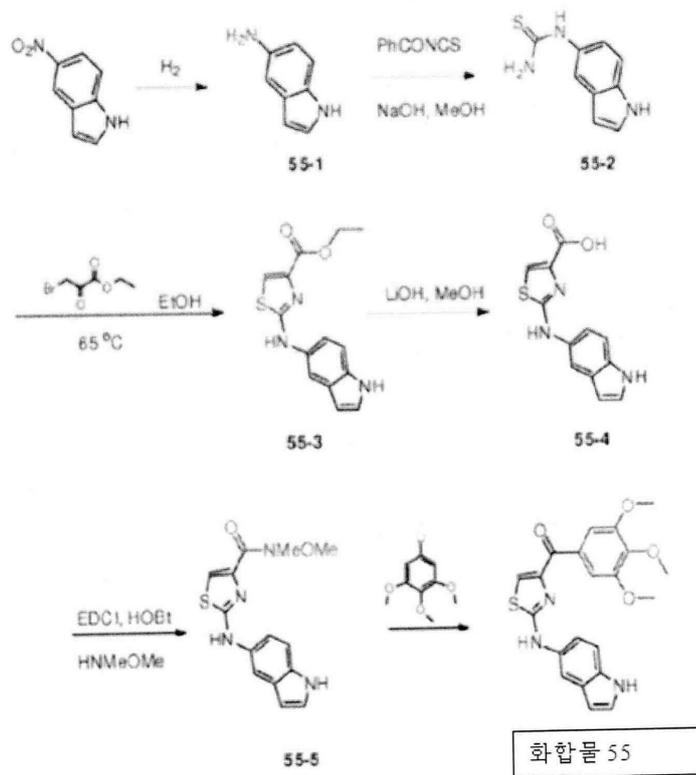


Figure 13

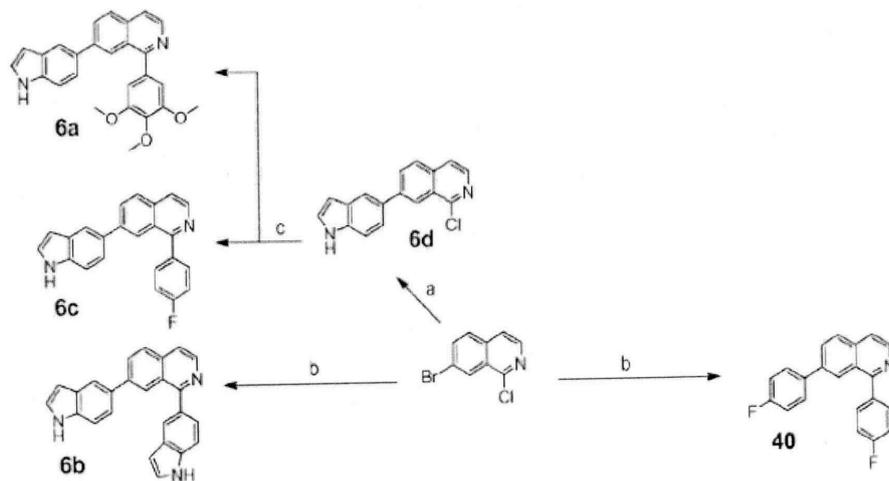
도면14



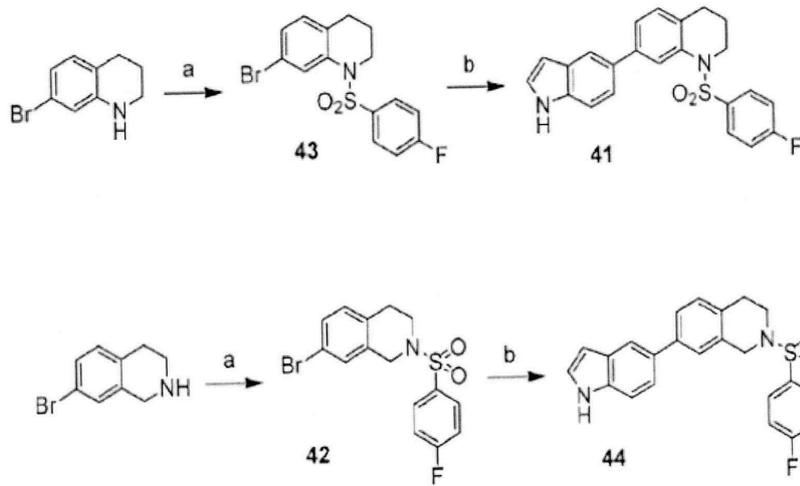
도면15



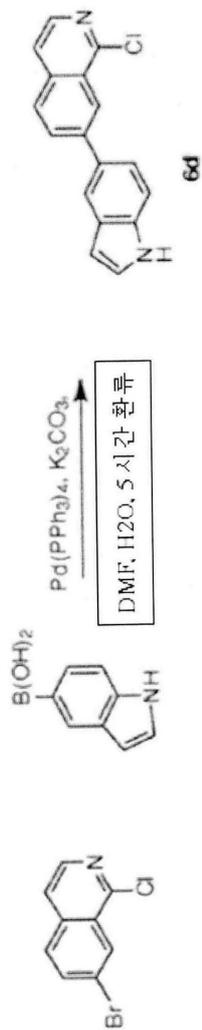
도면16a



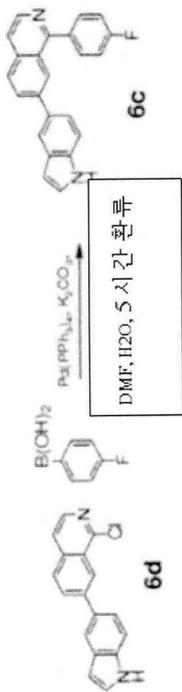
도면16b



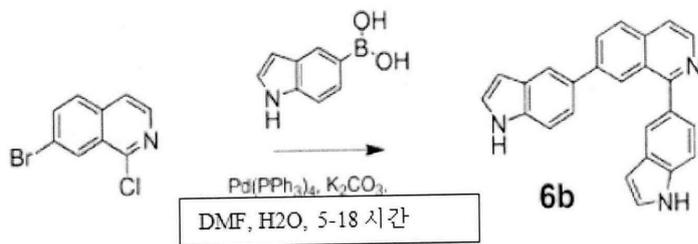
도면16c



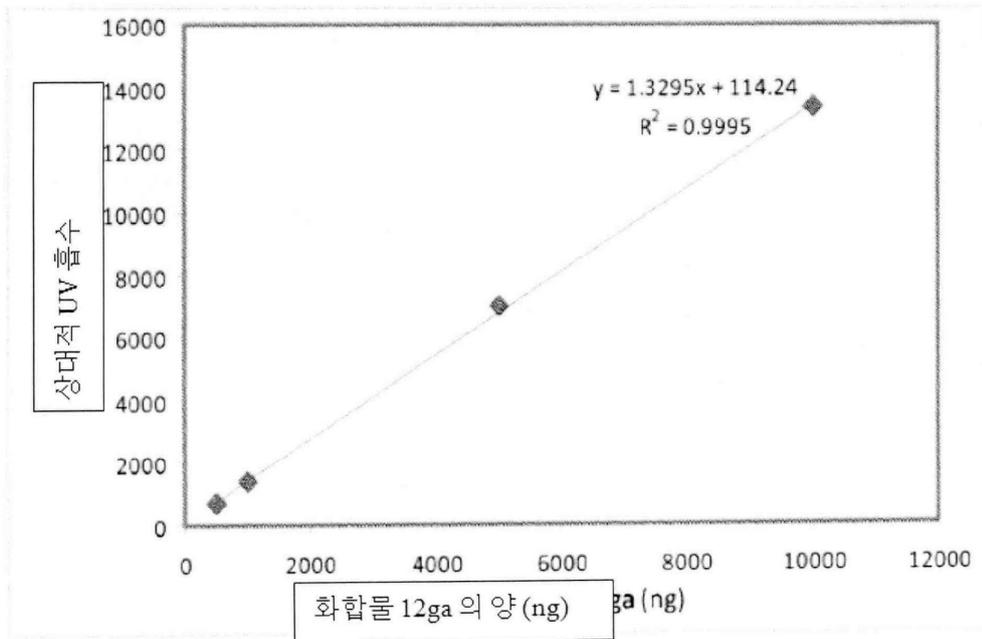
도면16d



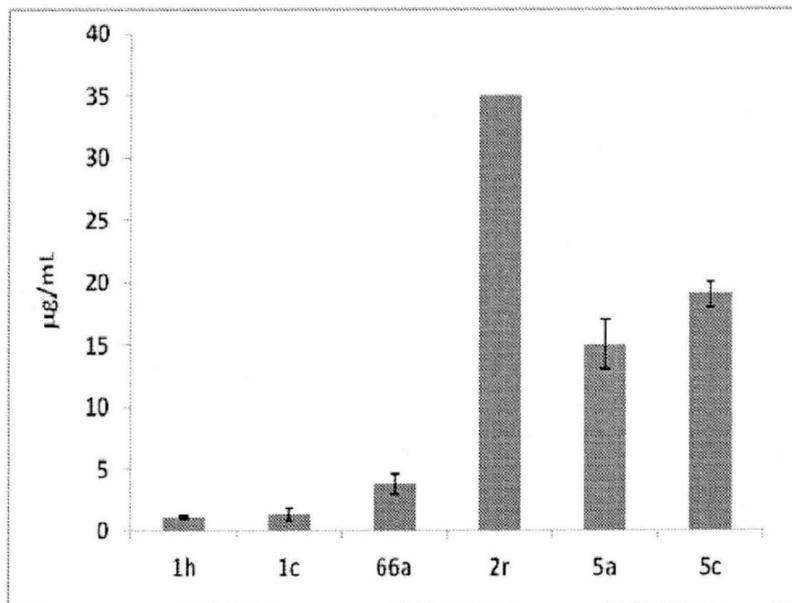
도면16e



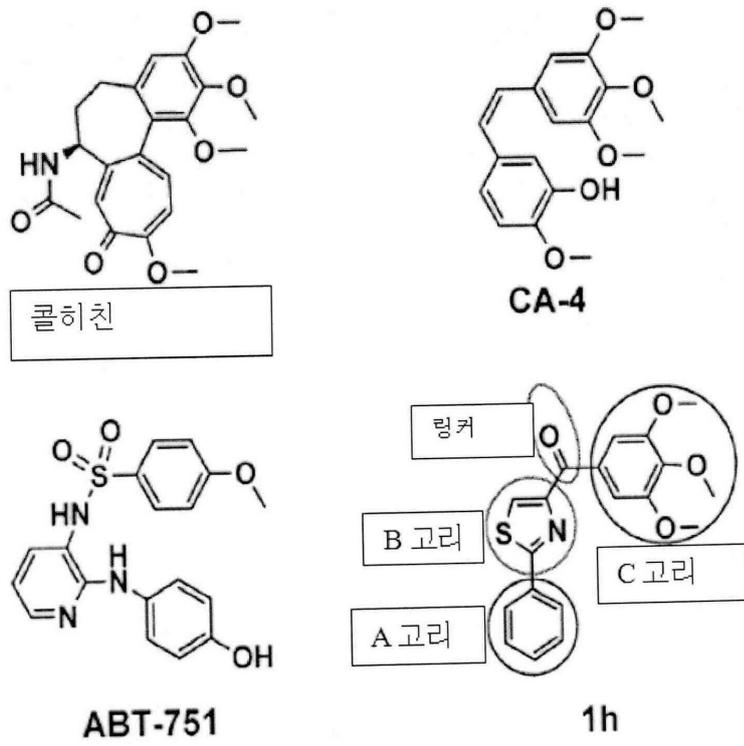
도면17



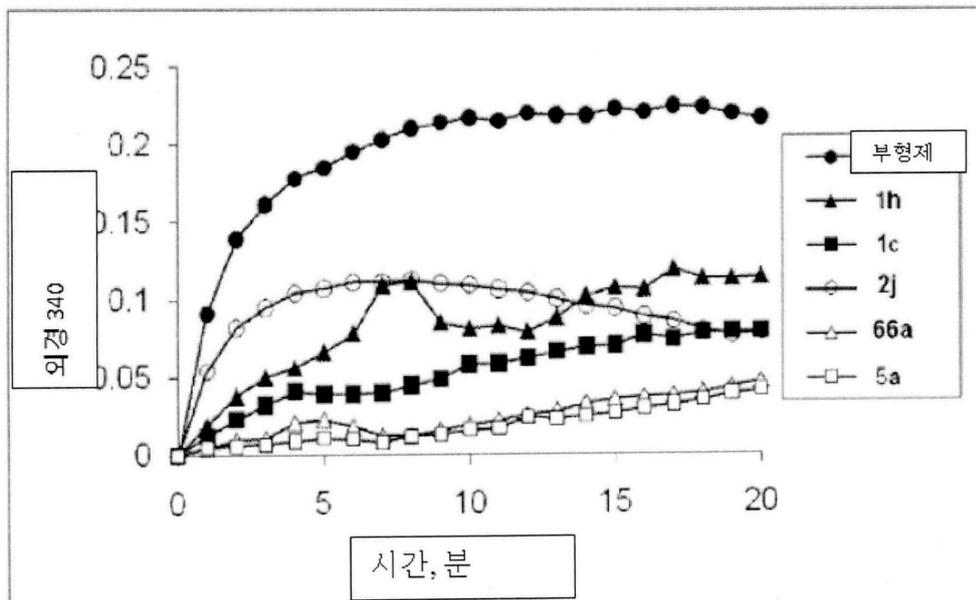
도면18



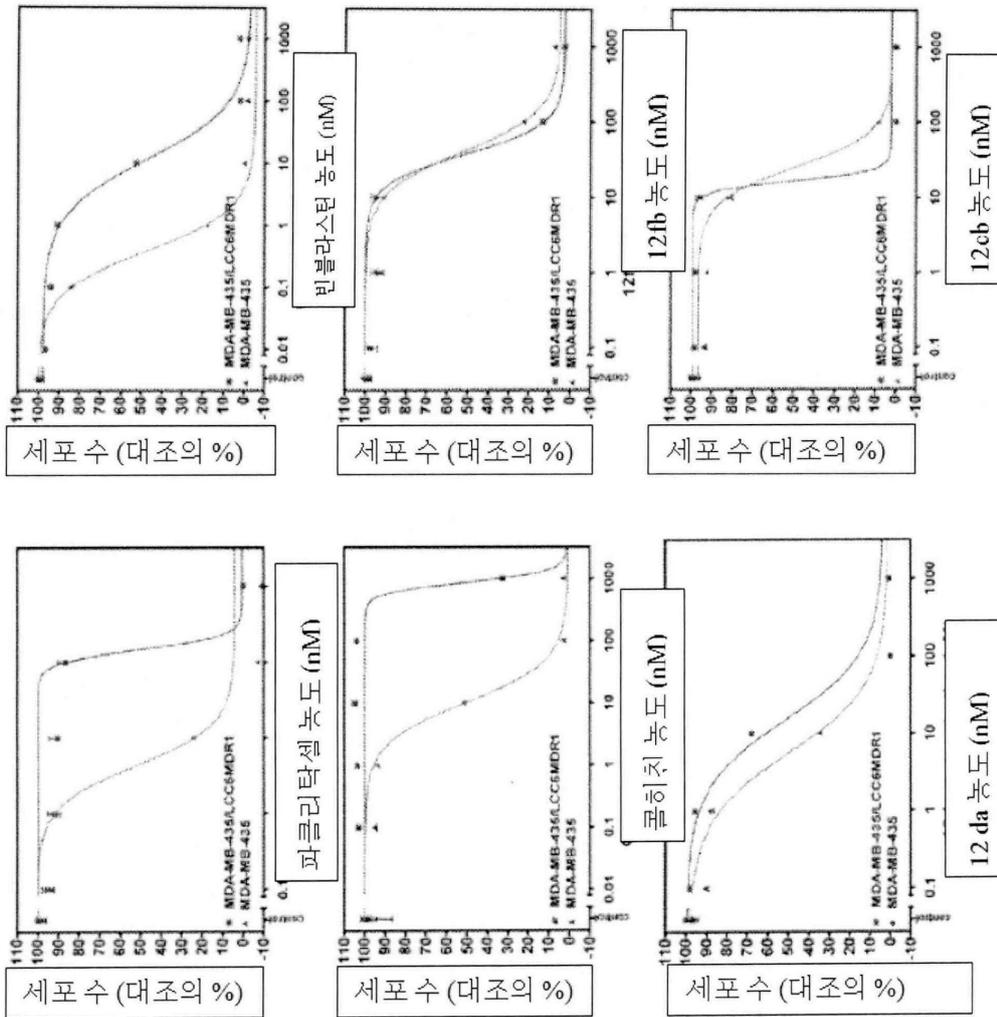
도면19



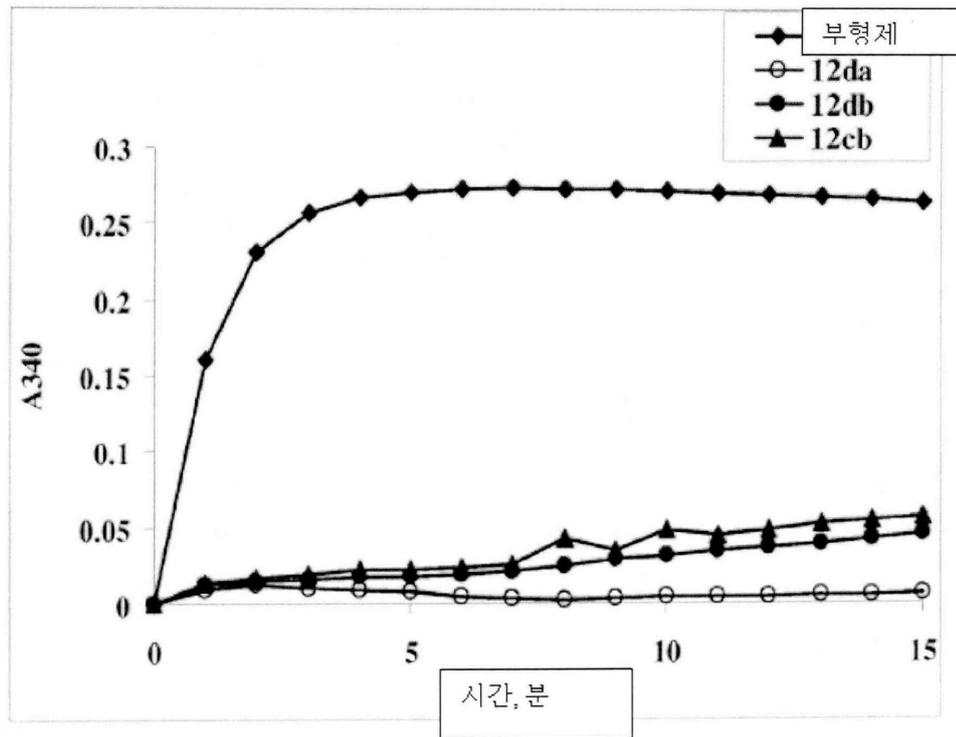
도면20



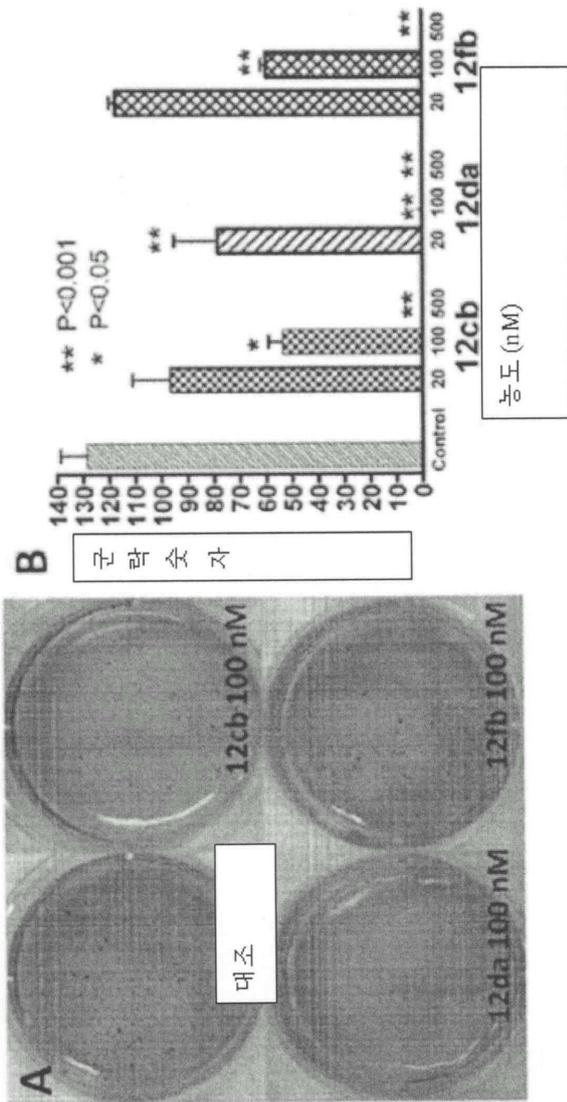
도면21



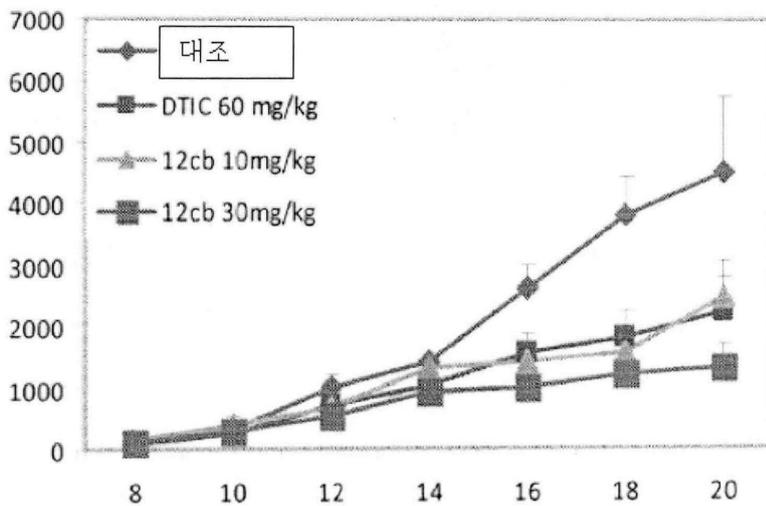
도면22



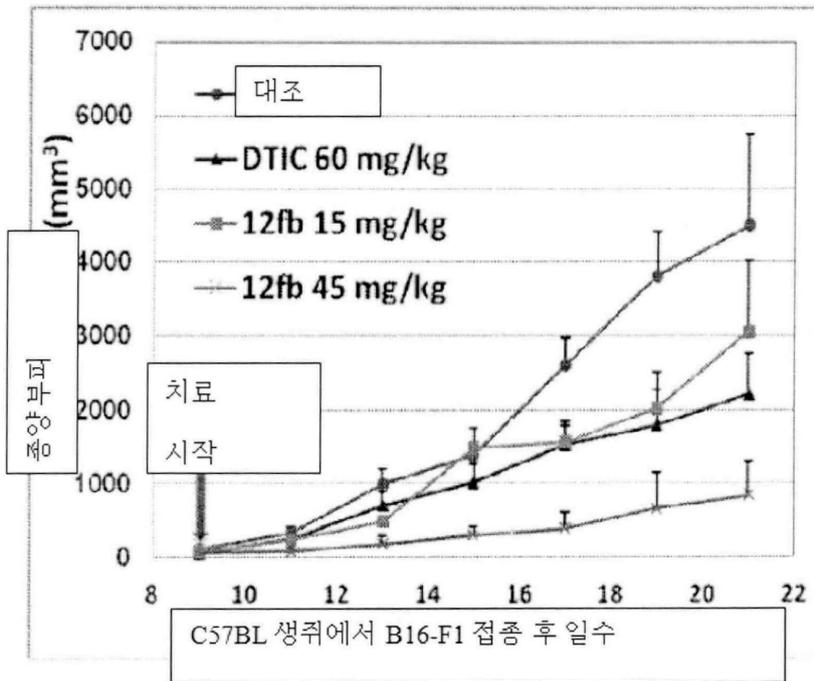
도면23



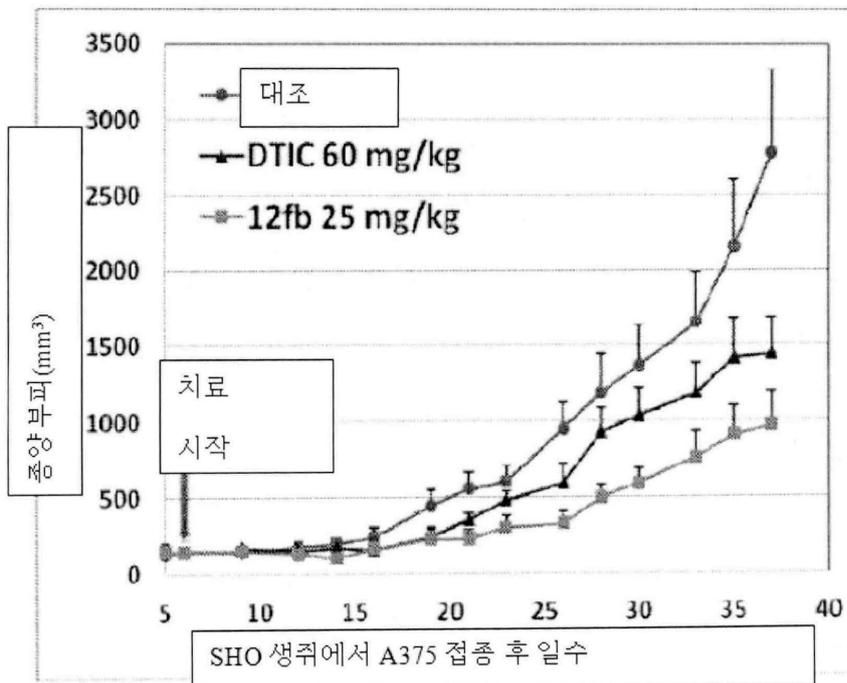
도면24a



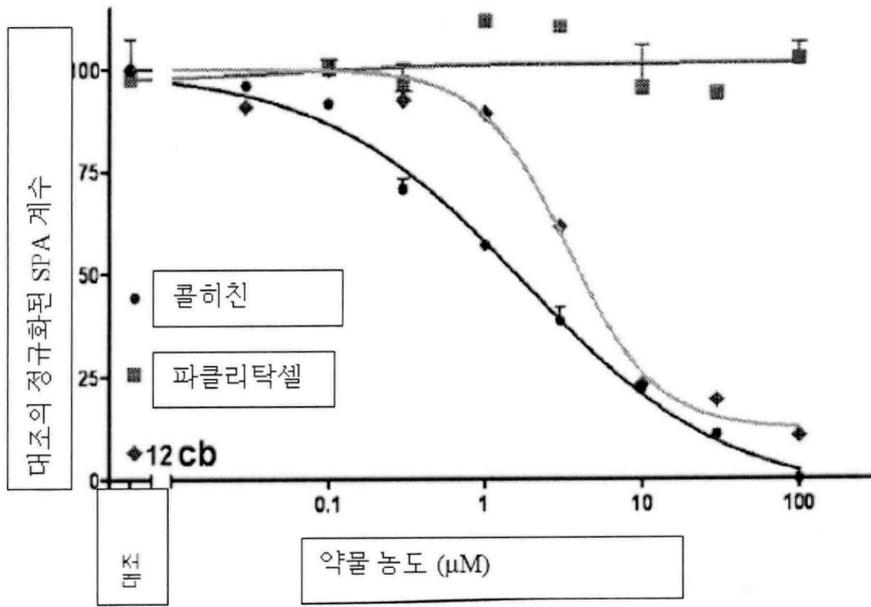
도면24b



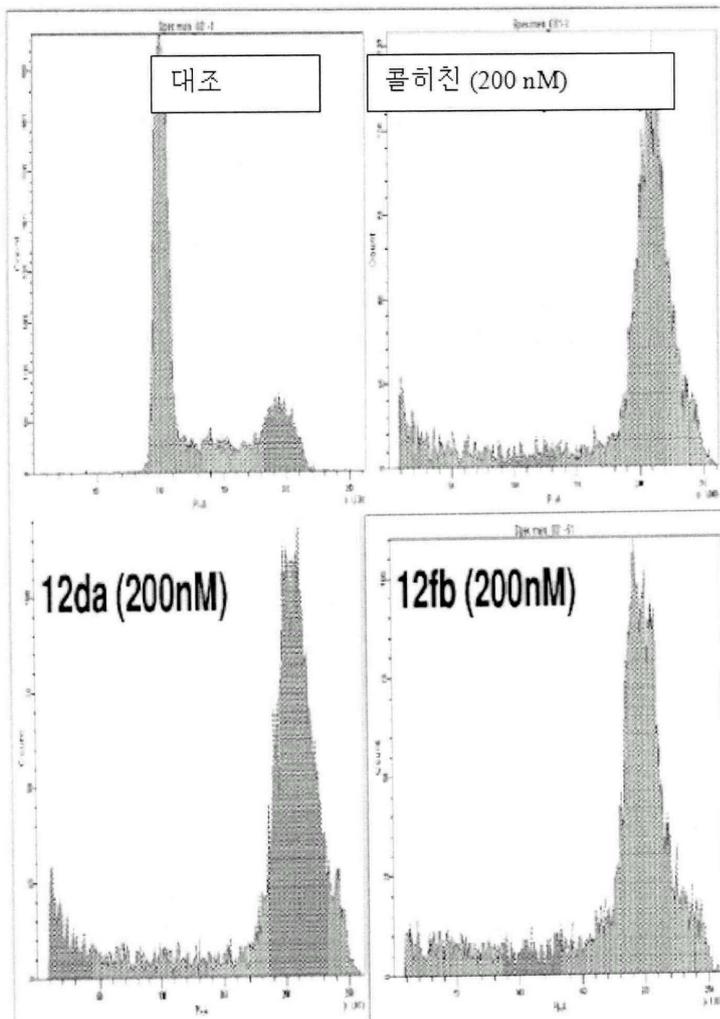
도면24c



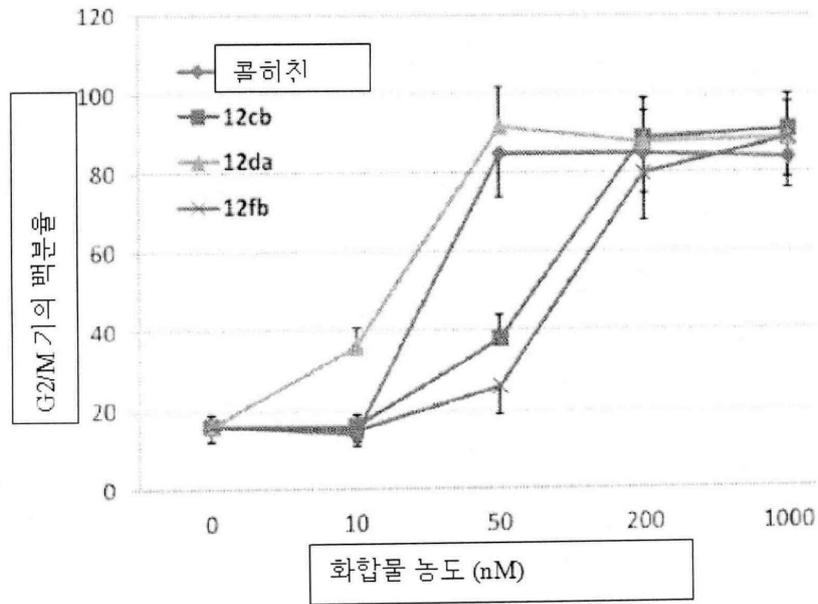
도면25a



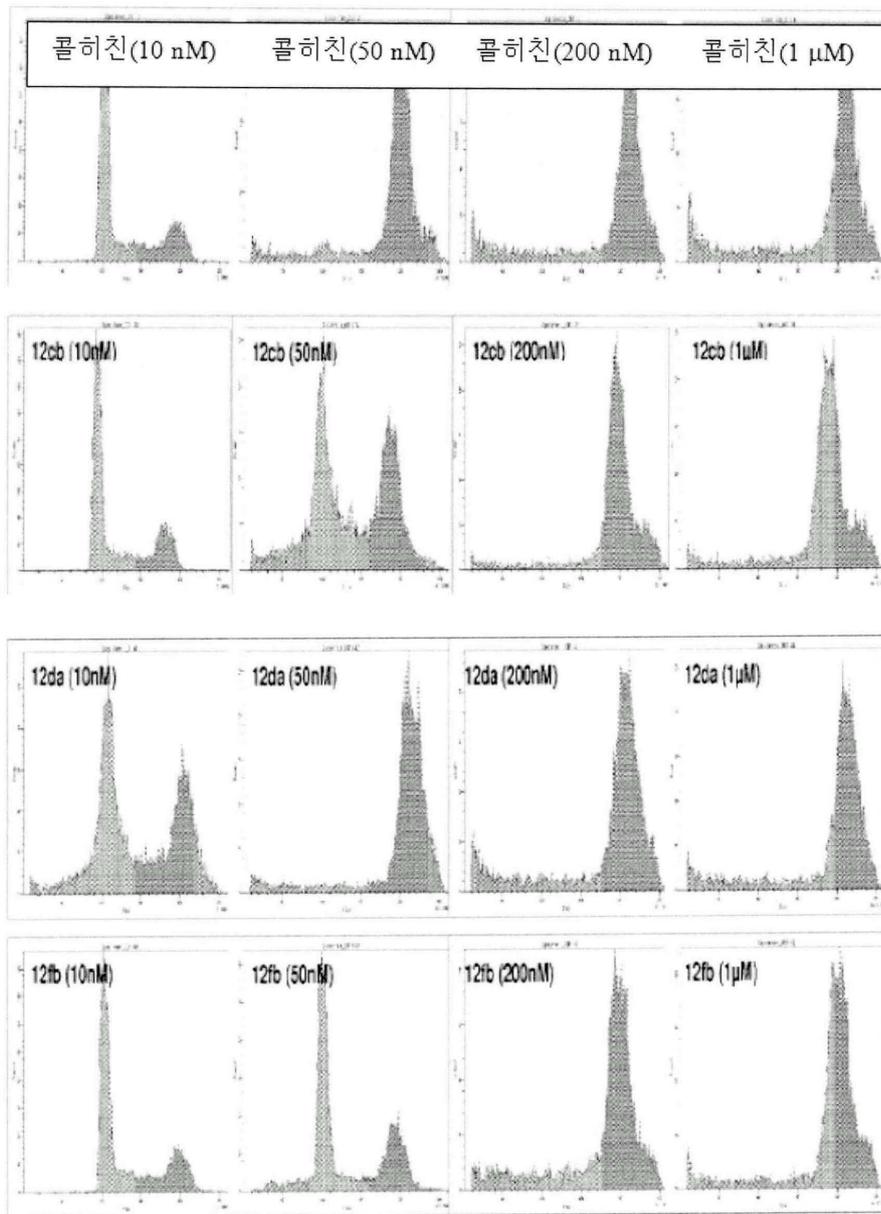
도면25b



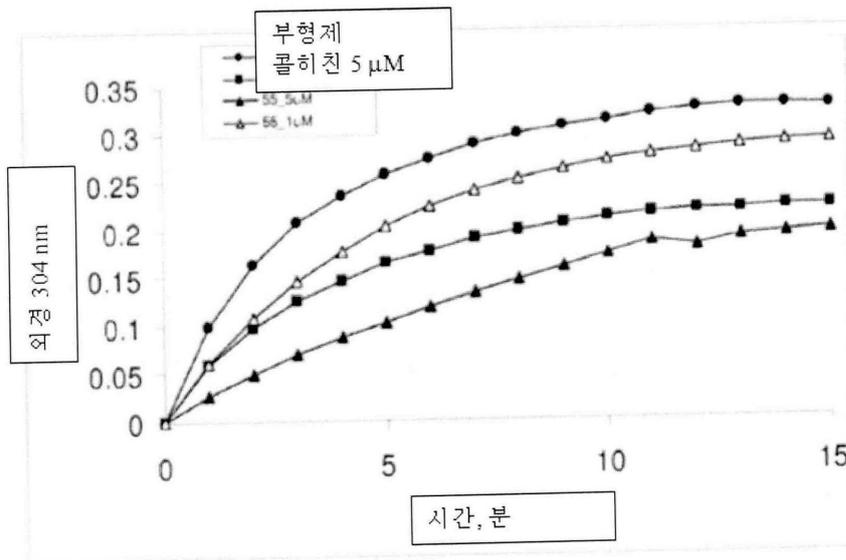
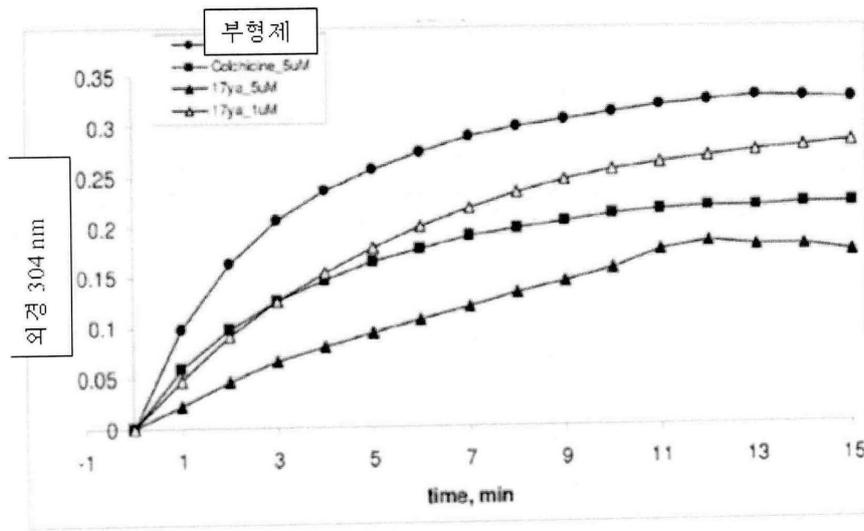
도면25c



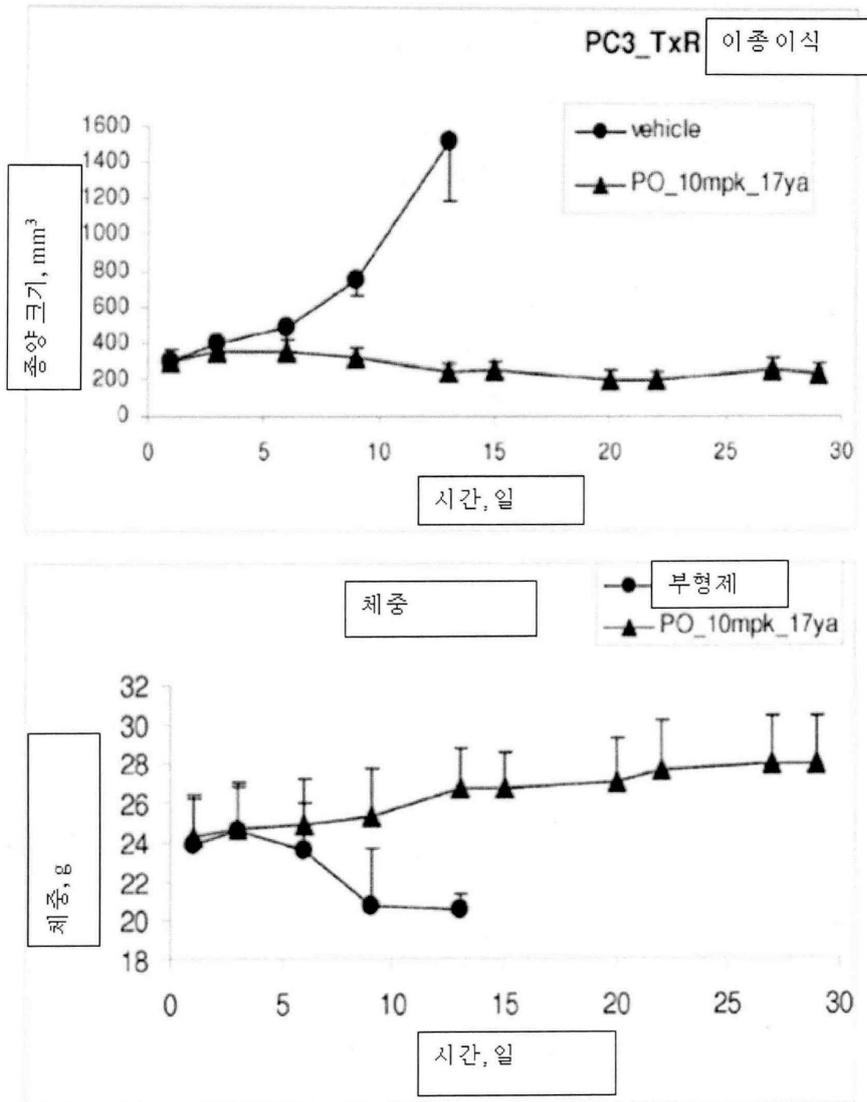
도면25d



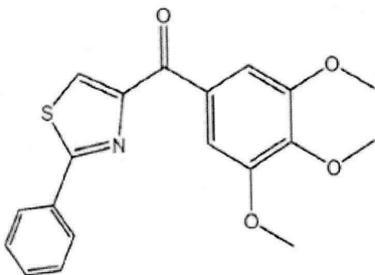
도면26



도면27

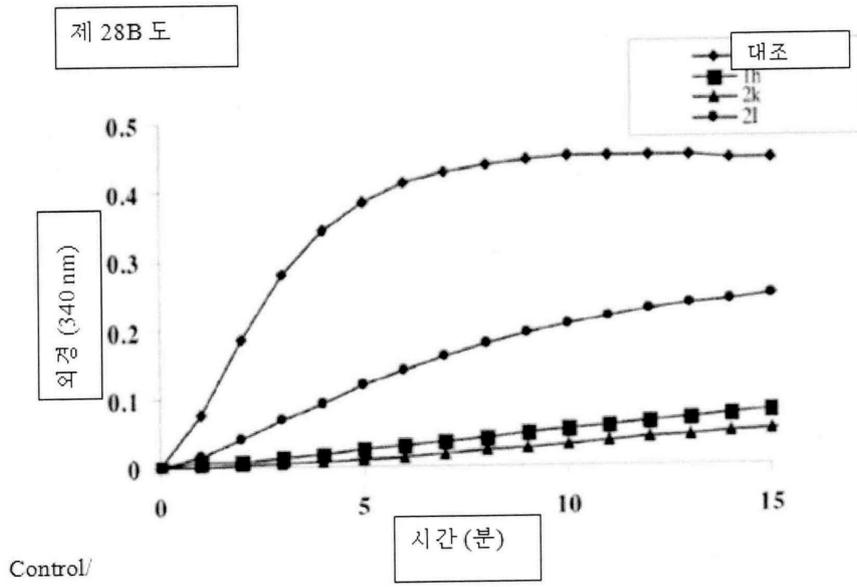


도면28a

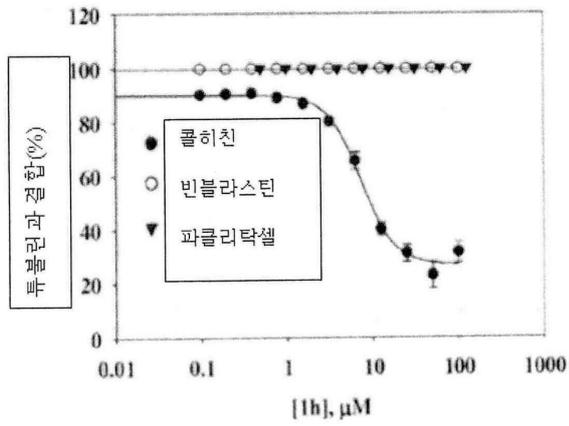


R: -H, 1h
 R: -F, 2k
 R: -OH, 2l

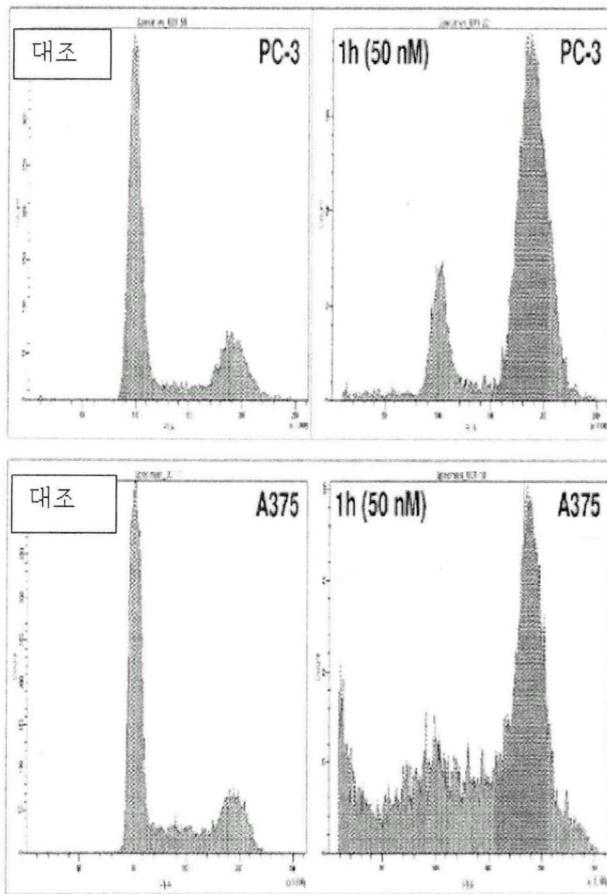
도면28b



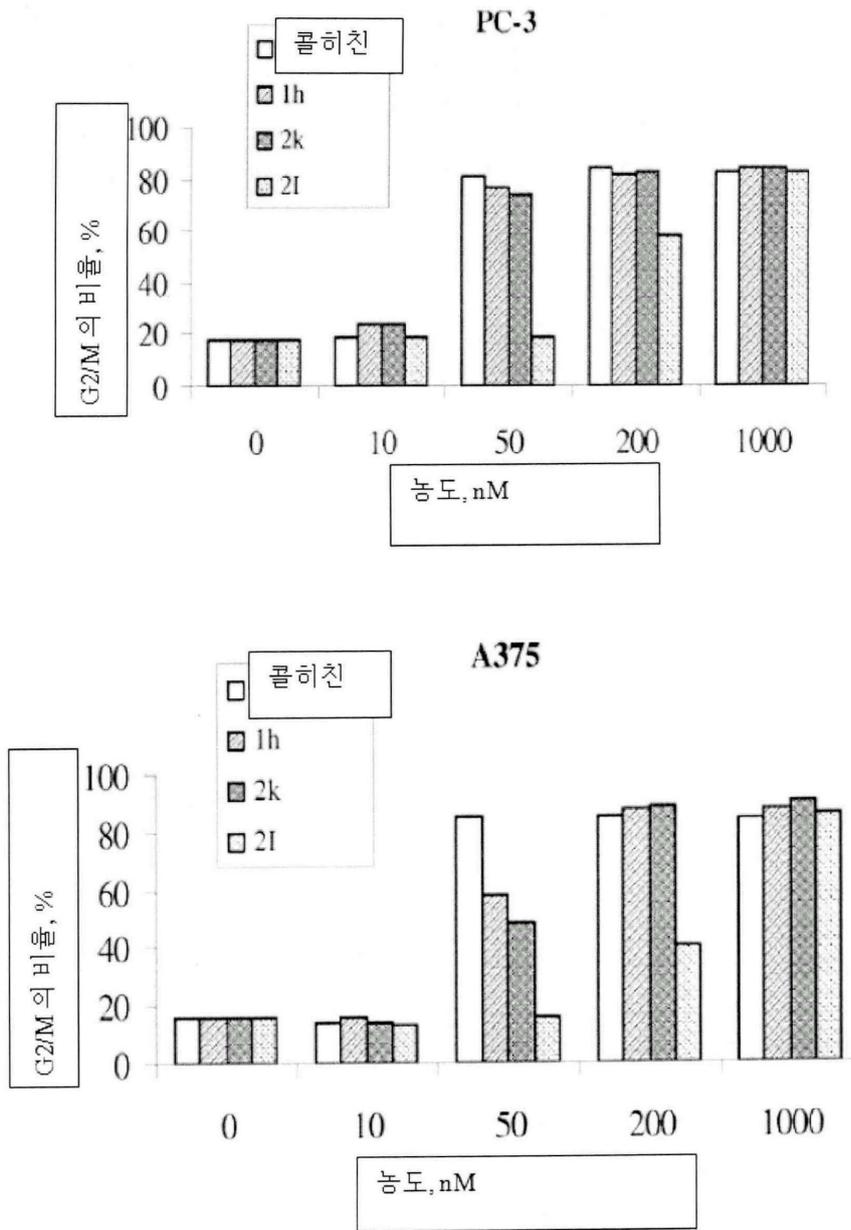
도면28c



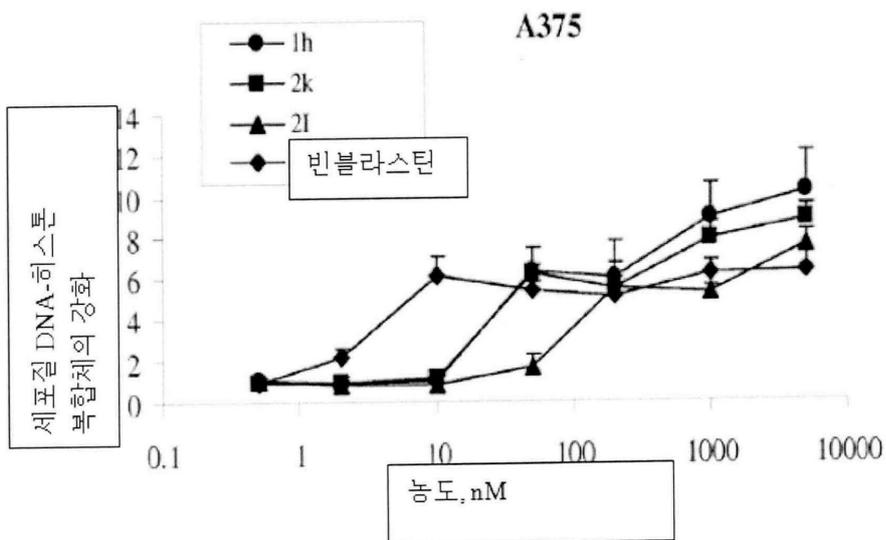
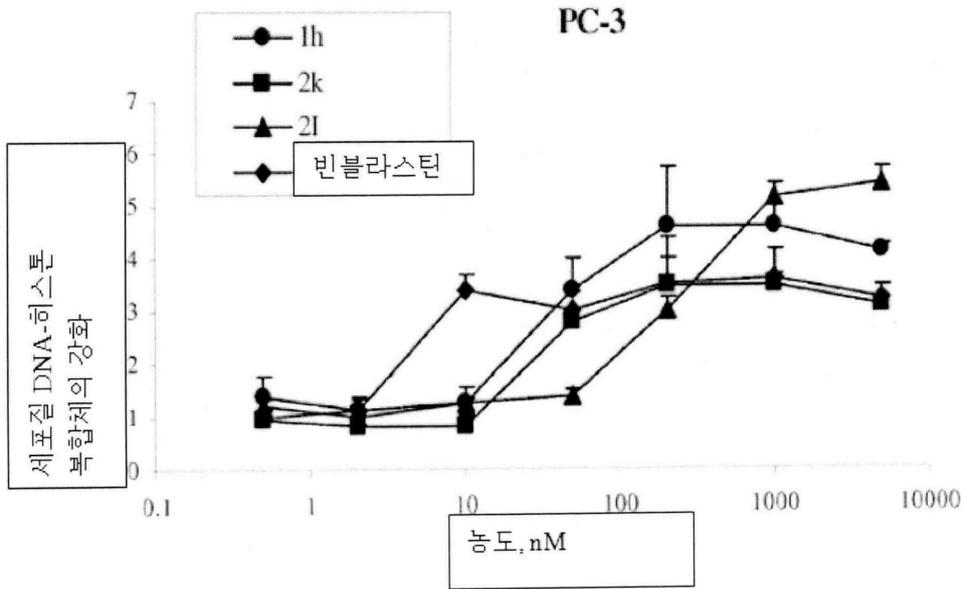
도면29a



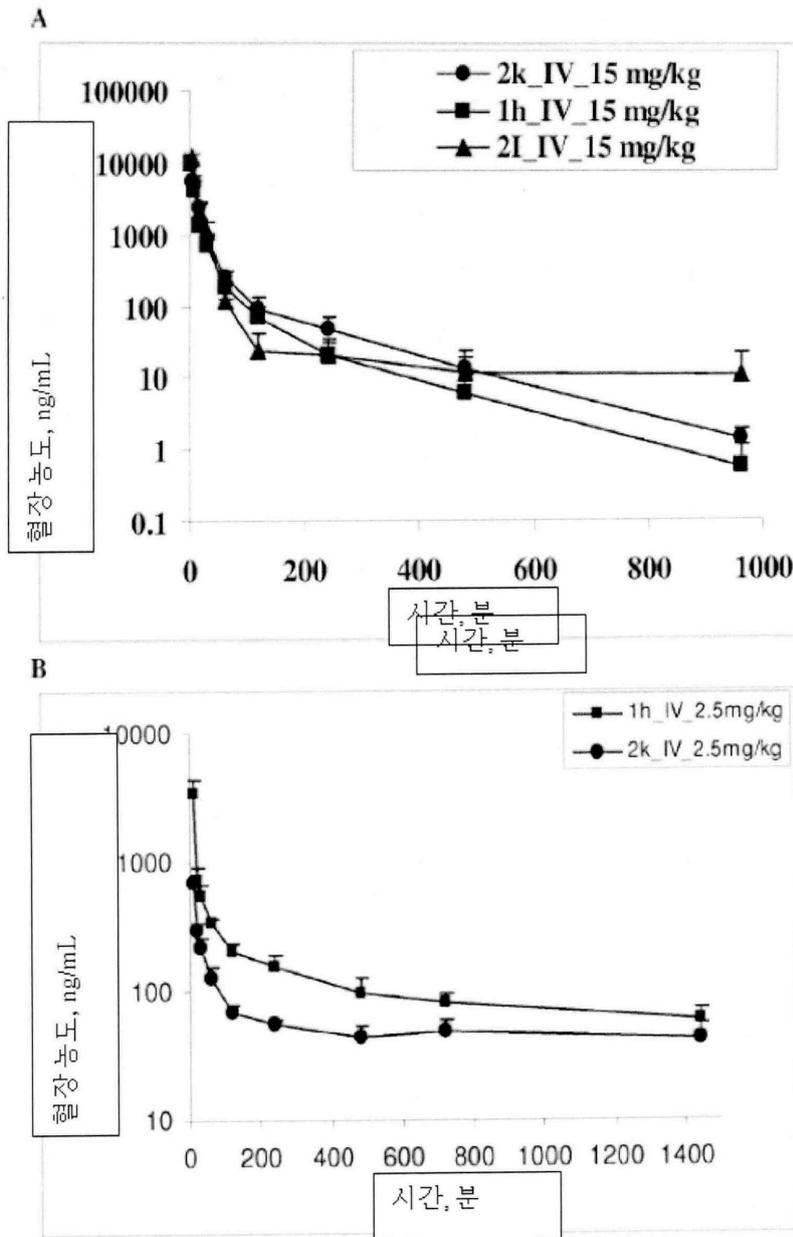
도면29b



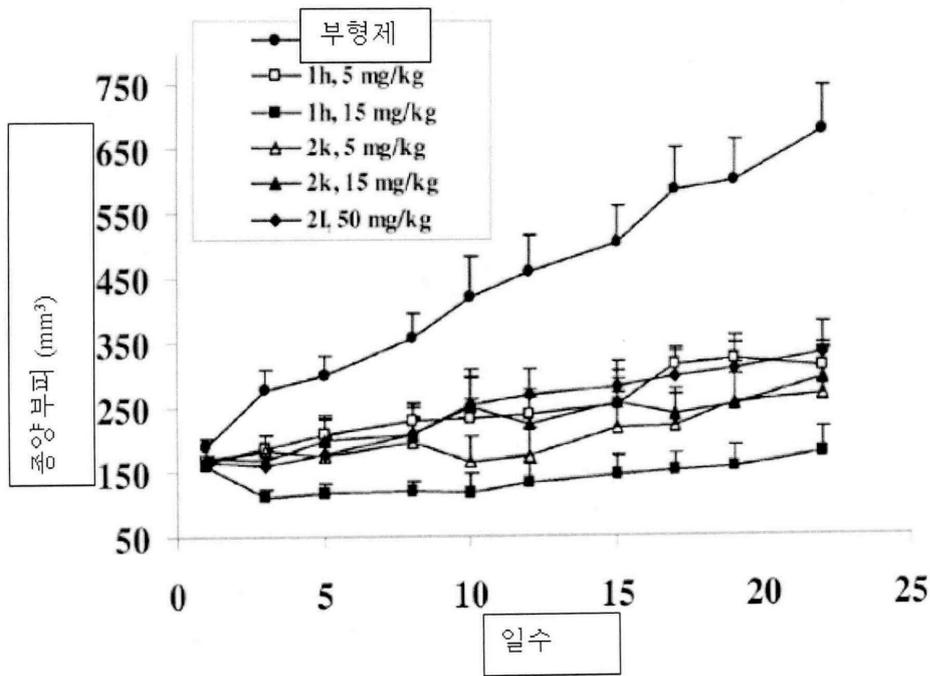
도면29c



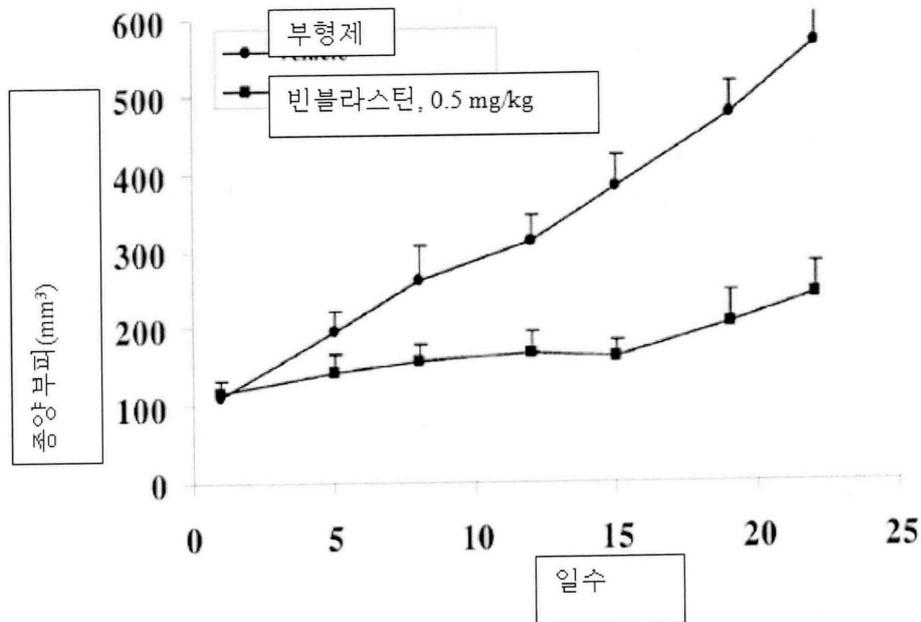
도면30



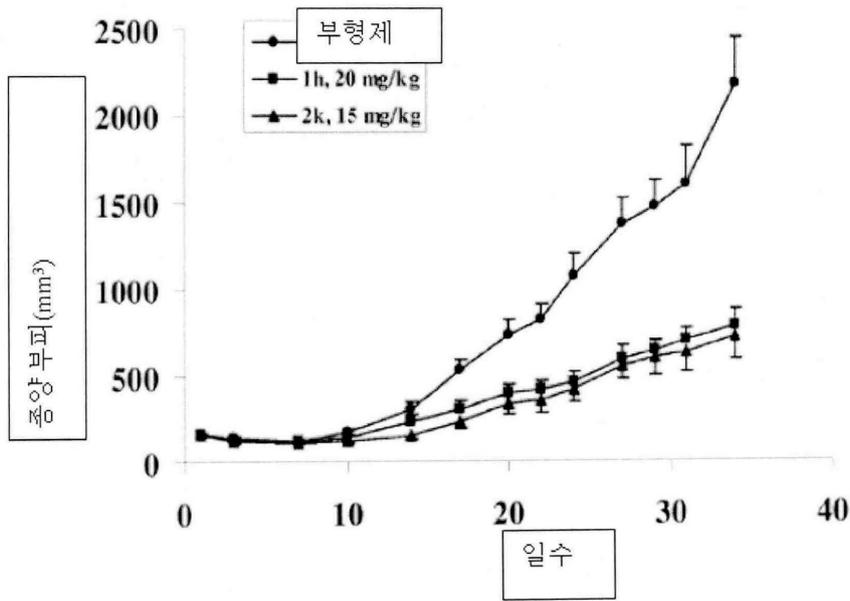
도면31a



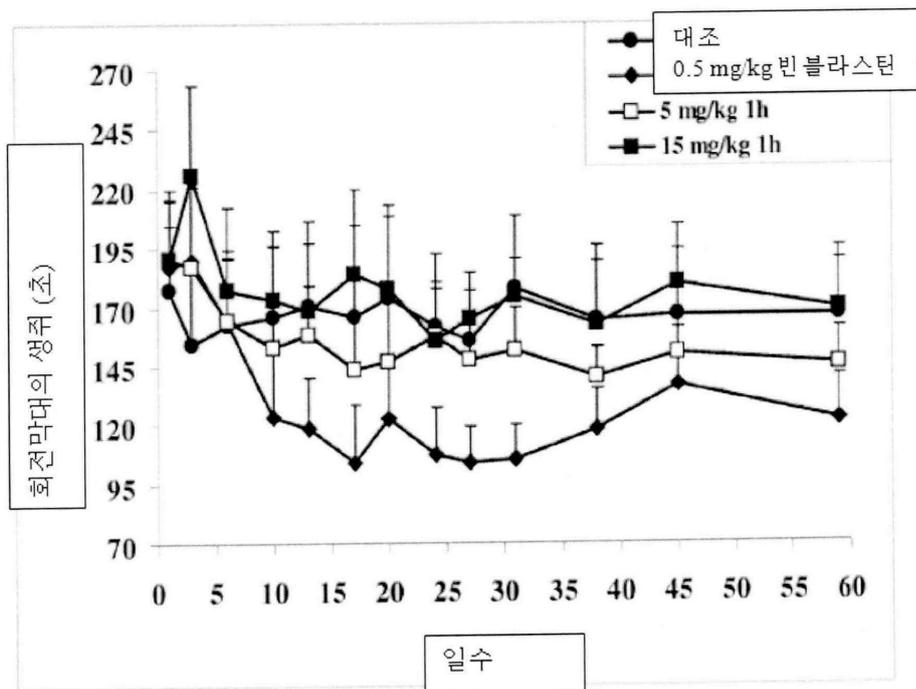
도면31b



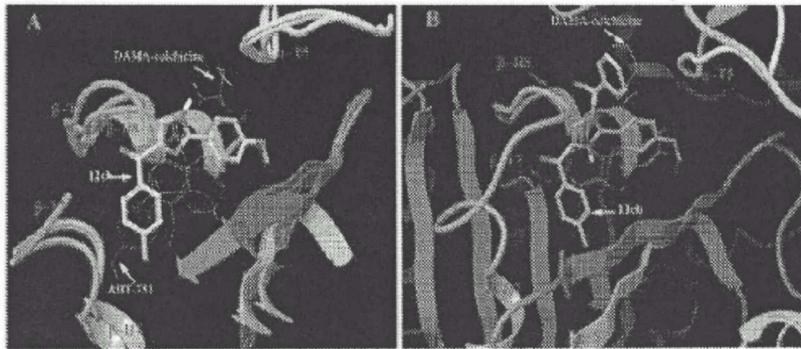
도면31c



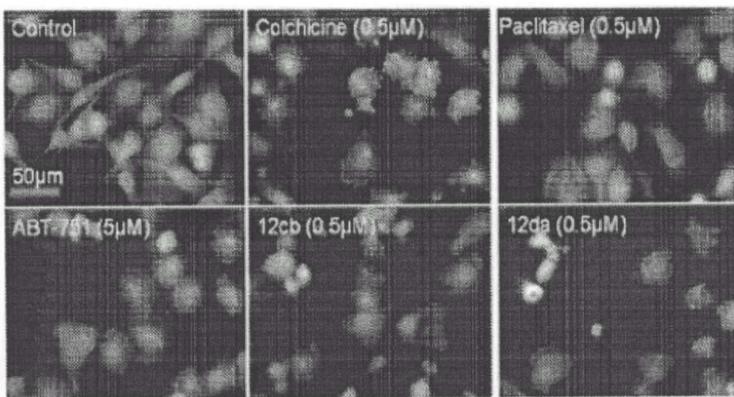
도면31d



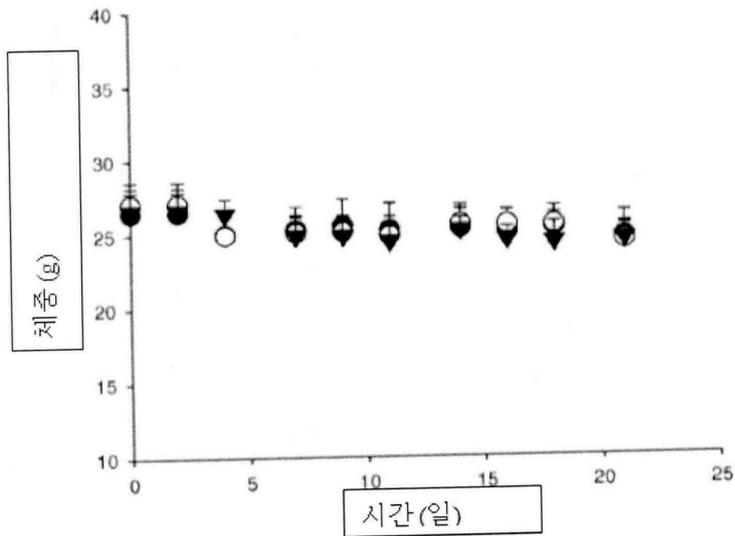
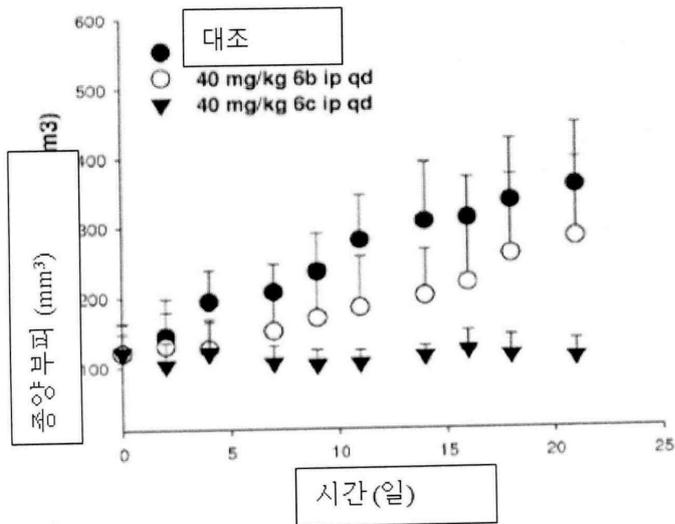
도면32



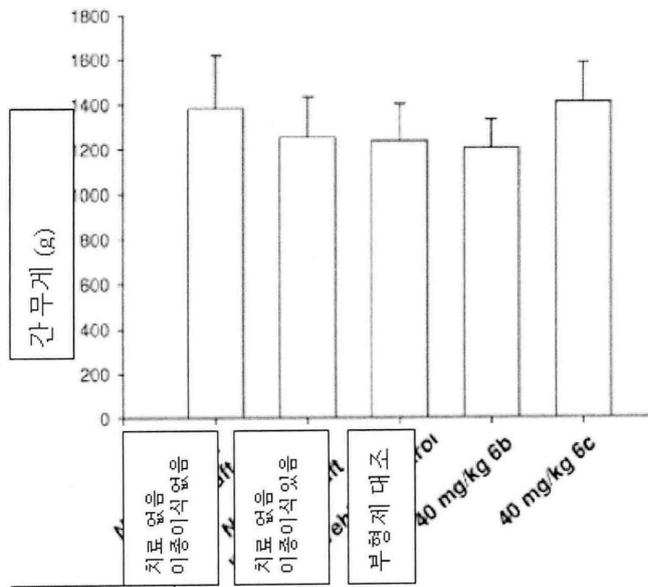
도면33



도면34a



도면34b



도면34c

