J. of Korean Oil Chemists' Soc.,
Vol. 24, No. 2. March, 2007. 109~116

[1,2,4]-Triazole 유도체의 합성 및 항암활성

김준석* · 전제호** · 이숙자* · 이소하†

†한국과학기술연구원 생체과학연구본부
*한국외국어 대학교 화학과
**국민대학교 생명나노화학과

(2007년 1월 5일 접수 ; 2007년 5월 8일 채택)

Synthesis of [1,2,4]-Triazole Derivatives and Their Anticancer Activities

Jun-Suck Kim* · Jae-Ho Jeon · Sook-Ja Lee* · So-Ha Lee†**

†*Life Sciences Research Division, Korea Institute of Science and Technology, P.O.Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea*
**Deaprtment of Chemistry, Hankuk University of Foreign Studies, 89 Wangsan-Ri, Mohyun-Myon, Yongin-shi, Kyongki-do, Korea*
***Deaprtment of Bio & Nano Chemistry, Kookmin University, 861-1, Chongnung-3-dong, Songbuk-gu, Seoul 136-702, Korea*

(Received Jan. 5, 2007 ; Accepted May. 8, 2007)

Abstract : 2-Chlorobenzoyl hydrazine refluxed with benzoyl isothiocyanate and phenyl isothiocyanate in ethanol for 3 hours to give benzamide derivative (1) and anilinederivative (2) on yield of 71%and 95%, respectively. Benzamide derivative (1) reacted with ethanolic sodium hydroxide on reflux to afford cyclization product (3), followed by general substitution reaction of two steps to give acetamide (5), and derivatived acetamides 7a-7k, while aniline derivative (2) reacted with ethanolic sodium hydroxide on reflux to afford another cyclization product (4). Thiol (4) reacted with N-phenyl chloroacetamide in the presence of potassim carbonate to give acetamide derivative (6). Compounds 1-7kwere evaluated for their growth inhibition against five cancer cell lines, including human lung carcinoma (A-549), human prostate cancer (DU145), human colon adenocarcinoma (HT-29), human malignant melanoma (SK-MEL-2) and human ovary malignant ascites (SK-OV-3) with sulforhodamine B (SRB) assay. All compounds (1-7k) showed low inhibition activities under 50% on 100 M concentration.

Keywords : [1,2,4]-Triazole derivatives, Anticancer activities, Cancer cell, SRB assay.

†주저자 (e-mail : LSH6211@kist.re.kr)

1. 서 론

[1,2,4]-triazole 유도체들은 항염증 활성[1-4], 혈당저하 활성[5], 항진균[6] 및 항생활성[7], 항경련 활성[8,9], 진정활성[10,11], 항암활성[12], 혈관 수축 활성[13]등 다양한 생물활성[14-16]을나타내어 최근까지도 많은 연구가 수행되고 있는유용한 화합물들이다. 이러한 다양한 활성을 나타내는 새로운 Triazole 유도체들의 합성 방법과 A-549 (Human lung carcinoma), HT-29 (Human colon adenocarcinoma), DU145 (Human prostate cancer), SK-MEL-2 (Human malignant melanoma), SK-OV-3 (Human ovary malignant ascites)의 5종의 암세포에 대하여 SRB assay (Sulforhodamine B assay)[17]를 사용하여 항암활성을 조사, 보고하고자 한다.

2. 실 험

2.1. 기기 및 시약

분석기기는 NMR spectrometer (Gemini 300, Varian Co.), IR spectrophotometer (Spectrum GX, Perkin-Elmer), 녹는점 측정장치 (MPA 100, Stanford Research Systems, Inc.)를 사용하여 측정하였고, 스크리닝은 microplate reader (Versamax, Molecular devices)을 각각 사용하였다. 화합물 합성을 위하여 DMF, 2-chlorobenzoic hydrazide 및 사용시약은 (Sigma-Aldrich Co.)를 각각 사용하였고, 스크리닝을 위하여 tris-base 용액 (Sigma)를 사용하였다.

2.2. 실험 방법

2.2.1. N-[N-(2-Chlorobenzoyl)-hydrazinocarbothioyl]-benzamide (1)

2구 플라스크에, 질소 분위기 하에서 2-Chlorobenzoic hydrazide (1.4 g, 7.5 mmol)와 Benzoyl isothiocyanate (1.1 mL, 8.2 mmol)을 서서히 넣고 무수 에탄올 30mL를 넣은 뒤 약 3 시간 동안 환류 교반시켰다. 플라스크를 서서히 실온으로 식힌 뒤 생성되는 갈색 고체를 여과하고 메탄올로 재결정 후 목적 화합물을 얻었다 (4.06 g).
수율:71%, mp:150°C, IR (KBr):3270, 1674, 1620, 1527, 1464 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 12.4 (bs, 1H), 11.8 (s, 1H), 11.2 (s, 1H), 8.0-7.5 (m, 9H).

2.2.2. N-[N- (2-Chlorobenzoyl)-hydrazinocarbothioyl]-aniline (2)

2구 플라스크에 2-Chlorobenzoic hydrazide (3.5 g, 20.3 mmol) 를 넣고 무수 에탄올 80mL를 넣은 뒤 질소 분위기 하에서 Phenyl isothiocyanate (2.7 mL, 22.4 mmol)을 적가 깔때기를 통해 천천히 넣고 약 3시간 동안 환류시켰다. 온도를 실온으로 서서히 낮춘 뒤 생성되는 갈색 고체를 에탄올과 물로 재결정하여 순수한 목적 화합물을 얻었다 (5.9 g).
수율:95%, mp:139°C, IR (KBr):3325, 3162, 1675, 1548, 1497, 1366, 750 cm^{-1}, ^1H NMR
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.5 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 9.7 (bs, 1H), 7.8-7.2 (m, 9H).

2.2.3. 5-(2-Chlorophenyl)-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol (3)

2구 플라스크에 N-[N-(2-Chlorobenzoyl)-hydrazinocarbothioyl]-benzamide (1) (2.3 g, 58.2 mmol)을 에탄올 60mL에 넣고 NaOH (2.3 g, 58.2 mmol)을 넣은 뒤 8시간 동안 환류, 교반시킨다. 에탄올을 회전식 감압 증발기로 농축하고, 증류수 10mL를 넣은 뒤 2N 염산 수용액을 천천히 가하였다 (리트머스 시험지로 pH를 측정하여 약산성이 되도록 하였다). 생성된 갈색 고체를 여과 후 에탄올로 재결정하여 목적 화합물을 얻었다 (3.2 g).
수율:78%, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 13.8 (bs, 1H), 13.7 (bs, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H).

2.2.4. 5-(2-Chlorophenyl)-4-phenyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol (4)

2구 플라스크에 N-[N-(2-Chlorobenzoyl)-hydrazinocarbothioyl]-aniline (2) (2.3 g, 58.2 mmol)을 에탄올 60mL에 넣고 NaOH (2.3 g, 58.2 mmol)을 넣은 뒤 8시간 동안 환류, 교반시킨다. 에탄올을 회전식 감압 증발기로 농축하고, 증류수 10mL를 넣은 뒤 2N 염산 수용액을 천천히 가하였다 (리트머스 시험지로 pH를 측정하여 약산성이 되도록 하였다). 생성된 갈색

고체를 여과 후 물로 재결정하여 목적 화합물을 얻었다 (3.2 g).
수율:78%, mp:209°C, IR (KBr):2970, 2769, 1603, 1552, 1448, 1235, 973 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 14.2 (bs, 1H), 7.7-7.0 (m, 9H).

2.2.5. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (5)

2구 플라스크에 질소 분위기 하에서 5-(2-Chlorophenyl)-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol (3) (4.7 g, 22.2 mmol)과 N-Phenyl chloroacetamide (4.1 g, 24.5 mmol)을 무수 DMF (50 mL)에 녹이고 무수 탄산칼륨 (4.6 g, 33.3 mmol)을 넣고 70°C에서 6시간 반응시킨다.반응 후 회전식 감압 증발기로 DMF를 대부분 농축 후 메탄올 3mL에 반응 혼합물을 녹인 뒤 얼음물에 천천히 적가하였다. 생성된 갈색 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 재결정 후 목적 화합물을 얻었다 (5.2 g).
수율:68%, mp:156°C, IR (KBr):3313, 3267, 3062, 1693, 1663, 1602, 1448 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 14.3 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 8.0-7.0 (m, 9H), 4.1 (s, 2H).

2.2.6. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-phenyl-4H-[1, 2, 4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (6)

2구 플라스크에 5-(2-Chlorophenyl)-4-phenyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol (4) (195 mg, 0.68 mmol)과 N-Phenyl chloroacetamide (138 mg, 0.82 mmol)을 무수 DMF (5mL)에 녹이고 무수 탄산 칼륨 (188 mg, 1.36 mmol)을 넣고 70oC에서 약 6시간 질소 분위기에서 반응시킨다. 반응 후 회전식 감압 증발기로 DMF를 농축 후 생성된 갈색 고체를 여과하고 에탄올과 물로 재결정하여 목적 화합물을 얻었다 (203 mg).
수율:71%, mp:192°C, IR (KBr):3258, 2987, 1686, 1622, 1312, 1187 cm^{-1}, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ10.4 (bs, 1H), 7.6-7.1 (m, 14H), 4.3 (s, 2H).

2.2.7. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-acetyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (7a)

2구 플라스크에 질소 분위기 하에서 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (5) (100mg, 0.30 mmol)을 무수 THF에 녹인 후 트리에틸 아민 (179 mg, 1.72 mmol)을 넣고 실온에서 약 30분간 교반시킨다.무수 아세틸 클로라이드 (79 uL, 0.3 mmol)을 마이크로 실린지로 천천히 넣고 실온에서 8시간 교반하였다. 중탄산 나트륨 포화 수용액을 넣고 반응을 종결시킨 뒤 약 2시간 동안 실온에서 교반 후 THF를 회전식 감압 증발기로 농축하여 제거하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 1N 묽은 염산 수용액과 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 유기층을 세척 후 무수 소디움 설페이트로 건조 후 여과하고 다시 회전식 감압 증발기로 유기층을 농축 후 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적 화합물을 얻었다 (75 mg).
수율:65%, mp:206°C, IR (KBr):3340, 1713, 1685, 1603, 1442 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 8.0-7.0 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 2.9 (s, 3H).

2.2.8. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-butyryl-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7b)

화합물 7b은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.
수율:45 %, mp:149°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3296, 2923, 1723, 1600, 1443, 1302 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ10.4 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 3.1 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.7 (m, 2H), 0.9 (t, J = 6.6 Hz , 3H).

2.2.9. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-isobutyryl-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7c)

화합물 7c은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.
수율:33.5%, mp:141°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3321, 1720, 1600, 1440, 1295, 747 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ10.3 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 3.6 (m, 1H), 1.3 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

2.2.10. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(cyclohexanecarbonyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7d)

화합물 7d은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:50 %, mp:173°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3328, 2937, 2923, 1728, 1600, 1443 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.1-1.2 (m, 10H).

2.2.11. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(cyclopropanecarbonyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7e)

화합물 7e은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:28%, mp:179°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3305, 1711, 1656, 1443, 1326 744 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.3 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 9H), 4.3 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.3-1.2 (m, 4H).

2.2.12. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-benzoyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (7f)

화합물 7f은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:50%, mp:148°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):1689, 1655, 1538, 1319, 1293 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 8.3-7.0 (m, 14H), 4.3 (s, 2H).

2.2.13. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(3-methylbenzoyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (7g)

화합물 7g은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:58%, mp:158°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):1678, 1666, 1443, 1373 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 7.8-7.1 (m, 13H), 4.3 (s, 2H), 2.4 (s, 3H).

2.2.14. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl]-N-phenylacetamide (7h)

화합물 7h은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:47%, mp:204°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):1676, 1655, 1305, 1137 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 8.1 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.7-7.0(m, 10H), 4.3 (s, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.8 (s, 3H).

2.2.15. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(4-Chlorobenzoyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7i)

화합물 7i은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:77%, mp:214°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3250, 3042, 1687, 1598, 922 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 8.0-7.0 (m, 13H), 4.3 (s, 2H).

2.2.16. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(2-chlorobenzoyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio]-N-phenylacetamide (7j)

화합물 7j은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:10.5%, mp:192°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3274, 1717, 1660, 1600, 1442, 743 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 13H), 4.4 (s, 2H).

2.2.17. 2-[5-(2-Chlorophenyl)-4-(3-bromobenzoyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-ylthio)-N-phenylacetamide (7k)

화합물 7k은 화합물 7a의 합성과 같은 방법에 의해 합성되었다.

수율:77%, mp:181°C, 재결정용매:ethylacetate, IR (KBr):3305, 3069, 1686, 1598, 743 cm^{-1}, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):δ 10.4 (bs, 1H), 7.9-7.0 (m, 13H), 4.4 (s, 2H).

2.3. 항암활성 검색 방법

SRB assay (Sulforhodamine B assay)에 사용한 암세포들은 A-549 (Human lung carcinoma), HT-29 (Human colon adenocarcinoma), DU145(Human prostate cancer), SK-MEL-2 (Human malignant melanoma), SK-OV-3 (Human ovary malignant ascites)이며 모두 한국 세포주은행에서 분양받아 배양하였다. 배양액은 10 % fetal bovine serum을 포함한 RPMI 1640 media를 사용하였으며 37℃ 항온 항습 5 % CO2 incubator에서 배양하였다. 세포의 계대는 0.25% trypsin-1 mM EDTA를 사용하여 3일에 1회씩 하였다. 배양중인 세포를 96 well microplate에 각 well당 세포수가 5X103 (DU145, SK-MEL-2, HT-29, 7X103 (SK-OV-3), 3X103 (A-549)이 되도록 분주하여 CO2 incubator에서 24시간 배양한 후 media를 제거하고4농도로 희석한 inhibitor용액들을 100 ㎕씩 넣어서 48시간 배양하였다. Formalin solution 100 ㎕씩을 가하여 세포를 고정시킨 후 증류수로 5회 세척하고 실온에서 건조시켰다. 0.4 % SRB용액을 100 ㎕씩 가하여 30분간 실온에 방치한 후 1 % acetic acid로 5회 세척하여 실온에서 건조시켰다. 각 well당 10 mM Tisma base pH 10.3을 200 ㎕씩 넣어 완전 용해시킨 후 520 nm에서 흡광도를 측정하여 약물을 가하는 시점에서의 세포수를 T_0, 48시간 배양 후의 세포수를 T_2라하고 다음 수식에 따라 100 M에서의% inhibition 및 GI_{50} 을 계산하

Table 1. Anticancer Screening Result of Compounds (1-7k)

entry	R	% inhibition of cancer cell at 100 M				
		A-549[a]	DU145[b]	HT-29[c]	SK-MEL-2[d]	SK-OV-3[e]
1	-	49.61	24.94	47.37	19.01	29.48
2	-	19.93	7.03	-5.52	5.59	1.29
3	-	-	-	-	-	-
4	-	8.46	-1.80	-6.62	-2.47	-1.76
5	-	16.40	-0.91	-9.34	-5.21	-2.77
6	-	21.93	7.89	15.84	0.73	1.00
7a	Me	13.86	-4.94	10.82	-6.03	0.89
7b	propyl	22.32	-7.21	-10.40	-5.71	-0.27
7c	isopropyl	0.22	-9.70	11.22	-5.40	-0.79
7d	cyclohexyl	5.75	-6.35	-14.93	-10.65	0.08
7e	cyclopropyl	7.98	-9.13	-15.39	-6.37	-3.61
7f	phenyl	17.51	-7.54	-10.53	-5.96	-0.79
7g	2-methylphenyl	18.35	-0.21	-3.90	-7.55	1.52
7h	3,4,5-trimethoxyphenyl	18.35	-8.97	-12.09	-8.11	3.37
7i	4-chlorophenyl	10.81	-4.24	-4.76	-3.05	-0.35
7j	2-chlorophenyl	9.25	-2.22	-10.44	36.05	-0.24
7k	3-bromophenyl	10.91	-5.57	-5.36	-9.81	-2.33

[a]Human lung carcinoma (A-549), [b]Human prostate cancer (DU145), [c]Human colon adenocarcinoma HT-29, [d]Human malignant melanoma (SK-MEL-2), [e]Human ovary malignant ascites (SK-OV-3).

였다.

$F(x)= (T_2-T_0)/T0*100$, if $T_2<T_0$,

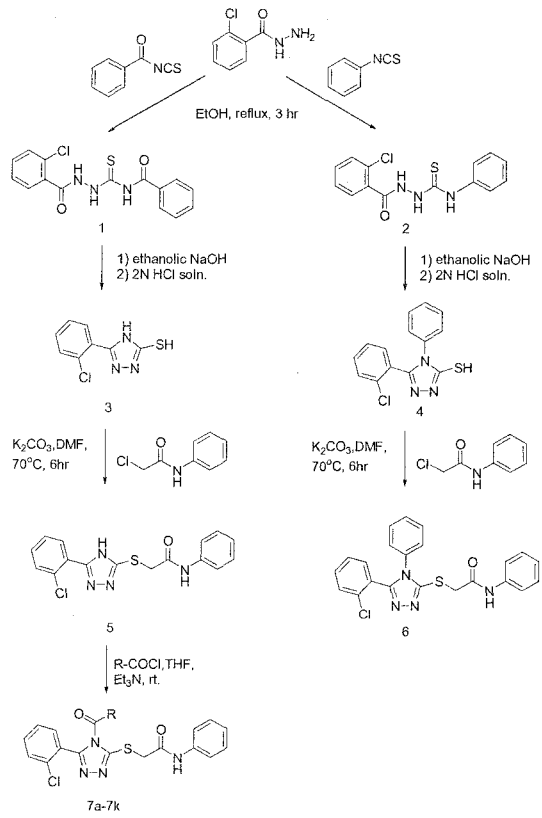
$(T_2-T_0)/(C-T_0)*100$, if $T_2>T_0$ or $T_2 = T_0$.

3. 결과 및 고찰

항암활성을 스크리닝하기 위한Triazole 유도체들 7a-7k는 삼이나 사단계로 합성하였고, 2-Chlorobenzoic hydrazide를 시작물질로 사용하여 Scheme 1과 같은 방법으로 합성하였다. Benzamide 1은 2-Chlorobenzoic hydrazide와 Benzoyl isothiocyanate를 무수 에탄올 존재 하에서 환류하여 71%의 수율로 합성하였고, Aniline 유도체 2도 같은 방법에 의해 95%의 수율로 합성하였다. 화합물 1과 2는 에탄올 용매 하에서 수산화나트륨을 환류하여 Thiol 화합물 3과 4를 얻었다. 화합물 1은 ethanolic sodium hydroxide 하에서 N 원자 주위의 benzoyl 그룹이 떨어져 나가서 합성이 예상되는 Triazole 그룹에 N-benzoyl 그룹이 붙은 화합물이 생기는 것이 아니라 떨어져 나간 화합물 3이 합성되어진 반면 화합물 2는 예상과 같이 Triazole 그룹의 N-phenyl이 붙은 화합물 4가 합성되었다. Thio triazole 5와 6은 DMF, 약염기인 potassium carbonate와 환류하여 친핵성 치환반응에 의해 얻어진 후 또 한번의 Acid chloride류 화합물들의 친핵성 치환반응에 의해 목적하는 화합물 7a-7k를 합성하였다.

이들 합성된 화합물 1-7k는 SRB assay(Sulforhodamine B assay)를 사용하여 항암활성을 스크리닝하였고, 각각 A-549 (Human lung carcinoma), HT-29 (Human colon adenocarcinoma), DU145 (Human prostate cancer), SK-MEL-2 (Human malignant melanoma), SK-OV-3 (Human ovary malignant ascites)의 5 종류의 암 세포주에 대하여 스크리닝하였고 그 결과는 Table 1에 나타내었다.

100 M의 농도에서 화합물 (1)이 5 종류의 암 세포에 대하여 합성된 화합물 중에서 가장 좋은 활성을 보여주었고, 고리화된 Triazole 유도체들은 전체적으로 좋은 활성을 보여주지는 않았다. 100 M의 농도에서 비교약제인 Cisplatin은50% 이상의 저해 활성이 있으나 본 합성 화합물들은 50% 이상의 활성을 보여주지 않아서 50% 이상의 저해 활성이 있을 경우 농도를 더 묽혀서 활성을 보게 되는데 합성 화합물들은 50% 이상이 되지 않아서 더 이상의 스크리닝은 진행하지 않았다. 그 중에서 선형구조를 가지고 있는 화합물 1과 2들은 Triazole 유도체보다는 약간 좋은 활성을 보여주었고 좀 더 다양하게 만들어 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.



Scheme 1. Syntheses of target compounds

4. 결 론

본 연구에서는 새로운 [1,2,4]-Triazole 유도체들을 3이나 4 단계로 합성하여 이들의 물성과 합성 방법을 연구하였고 이들을 A-549 (Human lung carcinoma), HT-29 (Human colon adenocarcinoma), DU145 (Human prostate cancer), SK-MEL-2 (Human malignant melanoma), SK-OV-3 (Human

ovary malignant ascites)의 5개 암 세포주에 대하여 SRB assay (Sulforhodamine B assay)를 실시하여 항암활성을 조사하였으나, 100 M의 농도에서 모든 화합물은 좋은 활성을 보여주지는 않았다.

감사의 글

이 연구는 KIST 비전 21 프로그램의 연구비 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. K. Sung and A.-R. Lee, Synthesis of [(4,5-Disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic Acids and Their Analogues as Possible Antiinflammatory Agents, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1101 (1992).
2. J. R. Maxwell, D. A. Wasdahl, A. C. Wolfson, and V. I. Stenberg, Synthesis of 5-Aryl-2H-tetrazoles, 5-Aryl-2H-tetazole-2-acetic Acids, and [(4-Phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) thio]acetic Acids as Possible Superoxide Scavengers and Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.*, **27**, 1565 (1984).
3. L. Navidpour, H. Shafaroodi, K. Abdi, M. Amini, M. H. Ghahremani, A. R. Dehpour, and A. Shafiee, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Substituted 3-Alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as Selective COX-2 Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 2507 (2006).
4. L. Labanauskas, E. Udrenaite, P. Gaidelis, and A. Brukštus, Synthesis of 5-(2-,3- and 4-Methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol Derivatives Exhibiting Anti-inflammatory Activity, *IL Farmaco*, **59**, 255 (2004).
5. M. Y. Mhasalkar, M. H. Shah, S. T. Nikam, K. G. Anantanarayanan, and C. N. Deliwala, 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as Hypoglycemic Agents, *J. Med. Chem.*, **13**, 672 (1970).
6. G. J. Tanoury, C. H. Senanayake, R. Hett, A. M. Kuhn, D. W. Kessler, and S. A. Wald, Pd-Catalyzed Aminations of Aryl Triazolones: Effective Synthesis of Hydroxyitraconazole, *Tetrahedron. Lett.*, **39**, 6845 (1998).
7. I. Kűcűkgűzel, S. G. Kűcűkgűzel, S. Rollas, and M. Kiraz, Some 3-Thioxo/Alkylthio-1,2,4-triazoles with a Substituted Thiourea Moiety as Possible Antimycobacterials, *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **11**, 1703 (2001).
8. J. M. Kane, M. A. Staeger, C. R. Dalton, F. P. Miller, M. W. Dudley, A. M. L. Ogden, J. H. Kehne, H. J. Ketteler, T. C. McCloskey, Y. Senyah, P. A. Chmielewski, and J. A. Miller, 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as Selective Antagonists of Strychnine-Induced Convulsions and Potential Antispastic Agents, *J. Med. Chem.*, **37**, 125 (1994).
9. S. P. Surendra, A. K. Gupta, H. H. Singh, and T. K. Gupta, Benzimidazolyl-1,2,4(H)-triazoles as Central Nervous System Depressants, *J. Med. Chem.*, **15**, 999 (1972).
10. G. Turan-Zitouni, M. Sivaci, F. S. Kilic, and K. Erol, Synthesis of Some Triazolyl-antipyrine Derivatives and Investigation of Analgesic Activity, Eur. *J. Med. Chem.*, **36**, 685 (2001).
11. B. Tozkoparan, E. Kűpeli, E. Yesilada, and M. Ertan, Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and Corresponding Sulfones with Antiinflammatory-analgesic Activity, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1808(2007).
12. L. A. Gabriela, I. Alessio, P. Luca, M. Gheorghe, B. Stefania, S. Ioana, S. Andrea, and T. S. Claudiu, Carbonic Anhydrase Inhibitors. Inhibition of the Cytosolic and Tumor-associated Carbonic Anhydrase Isozymes I, II, and IX with aSeries of 1,3,4-Thiadiazole- and 1,2,4-Triazole-thiols, Bioorg. *Med. Chem. Lett.*, **15**, 2347 (2005).

13. E. A. Kitas, B.-M. Löffler, S. Daetwyler, H. Dehmlow, and J.D. Aebi, Synthesis of Triazole-Tethered Pyrrolidine Libraries: Novel ECE Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **12**, 1727 (2002).
14. T. R. Burke, B. S. Bajwa, A. E. Jacobson, K. C. Rice, R. A. Streaty, and W. A. Klee, Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. Synthesis and Pharmacological Properties of Irreversible Specific for or Opiate Receptors, *J. Med. Chem.*, **27**, 1570 (1984).
15. M. J. Bamford, C. Chan, A. P. Craven, B. W. Dymock, D. Green, R. A. Henson, B. E. Kirk, M. G. Lester, P. A. Procopiou, M. A. Snowden, S. J. Spooner, A. R. P. Srikantha, N. S. Watson, and J. A. Widdowson, The Squalestatins: Synthesis and Biological Activity of Some C3-Modified Analogues; Replacement of a Carboxylic Acid or Methyl Ester with an Isoelectronic Heterocyclic Functionality, *J. Med. Chem.*, **38**, 3502 (1995).
16. M. D. Mullican, M. W. Wilson, D. T. Connor, C. R. Kostlan, D. J. Schrier, and R. D. Dyer, Design of 5-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as Orally-Active, Nonulcerogenic Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.*, **36**, 1090 (1993).
17. P. Skehan, R. Streng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, Comparison of in vitro anticancer-drug-screening data generated with a tetrazolium assay versus a protein assay against a diverse panel of human tumor cell lines, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 1107 (1990).