

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

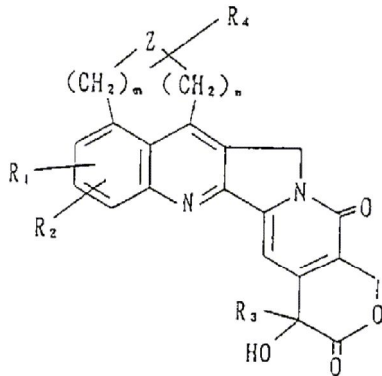
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 491/22		(45) 공고일자 1999년06월 15일	
		(11) 등록번호 10-0191193	
		(24) 등록일자 1999년01월22일	
(21) 출원번호	10-1992-0000352	(65) 공개번호	특1992-0014816
(22) 출원일자	1992년01월 13일	(43) 공개일자	1992년08월25일
(30) 우선권주장	91-15812 1991년01월 16일 일본(JP)		
(73) 특허권자	다이이찌 세이야꾸 가부시기가이샤 스즈키 다다시 일본국 도쿄도 주오구 니혼바시 3쥬메 14반지 10고		
(72) 발명자	테라사와 히로후미 일본국 도쿄도 에도가와구 기따카사이 1-16-13 다이이찌 세이야꾸 가부시끼 가이샤 연구소내 에지마 아끼오 일본국 도쿄도 에도가와구 기따카사이 1-16-13 다이이찌 세이야꾸 가부시끼 가이샤 연구소내 오스끼 사또루 일본국 도쿄도 에도가와구 기따카사이 1-16-13 다이이찌 세이야꾸 가부시끼 가이샤 연구소내 우오또 고이찌 일본국 도쿄도 에도가와구 기따카사이 1-16-13 다이이찌 세이야꾸 가부시끼 가이샤 연구소내		

심사관 : 신동인

(54) 6환 화합물

요약

다음 일반식의 캄프토테신의 유도체인 신규 6환 화합물



이 화합물은 아미노케톤 화합물과 피라노인돌리진 화합물을 축합 폐환 반응시켜 제조된다. 이 화합물은 물에 잘 녹고 우수한 항종양 작용 및 높은 안전성을 가지며, 각종 종양 치료용 항종양 약품으로 적용될 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

6환 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항종양 작용을 갖는 신규 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

캄프토테신(camptothecin)은 캄프토테카 아쿠미나타의 껍질, 뿌리, 열매 또는 잎으로부터 분리된 5환 알칼로이드이다. 이 화합물은 핵산 합성을 저해하는 능력을 갖고 있기 때문에 항종양 작용을 나타낸다고 알려져 있다. 그러나 미함중국에서 수행된 임상결과에 따르면, 이 화합물은 안정성의 면에서 문제가 있어서, 약물로서의 연구 및 개발이 중단되어 왔다. 그후 더 양호한 작용과 독성이 저하된 캄프토테신 유도체에 관한 연구가 세계적으로 수행되고 있다. 그러나, 만족할 만한 결과를 갖는 유도체에 관한 보고

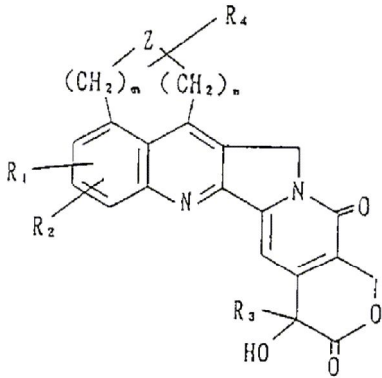
는 지금까지 없다.

캄프토테신의 물에 대한 난용성은 약품으로 이를 투여하는데 또 다른 문제점이다. 캄프토테신을 수용성으로 만드는 수단의 하나로서 락톤환을 개환하여 탄산나트륨염으로 전환시키는 방법이 알려졌다. 그러나 이 방법에 의해 얻어진 제품은 항종양 작용을 저하시킨다. 그리하여 락톤환이 그대로 유지된 수용성 캄프토테신 유도체의 개발이 요망되어 왔다.

본 발명자들은 보다 우수한 작용과 높은 안정성 및 투여약품으로 요구되는 우수한 특성을 갖는 캄프토테신을 얻기 위하여 광범위하게 연구한 결과, 캄프토테신에 수용성 환을 첨가함으로써 얻어진 6환 화합물이 캄프토테신보다 우수한 특성을 나타냄을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

즉, 본 발명의 목적은 다음 일반식(1)

화학식 1



[식중, R₁ 및 R₂는 각각 수소원자; 히드록시기; 수소원자, 니트로기 또는 시아노기를 가져도 좋은 C₁₋₆알킬기(C₁₋₆알킬기란 탄소수 1-6개를 갖는 알킬기를 의미하며, 이하 이러한 방법으로 기재한다); C₁₋₆알케닐기; C₁₋₆알킬닐기; C₁₋₆알콕시기; C₁₋₆아미노알콕시기; 할로겐 원자; 니트로기; 시아노기; 메르캅토기; 알킬티오기; 보호기를 가져도 좋은 아미노기; 아미노 부위에 보호기 또는 C₁₋₆알킬기를 가져도 좋은 C₁₋₆아미노알킬기; 아미노 부위에 보호기 또는 C₁₋₆알킬기를 가져도 좋은 C₁₋₆아미노알킬아미노기; C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노 할로게노, 니트로기 또는 시아노기를 가져도 좋은 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시, 아미노, 할로게노, 니트로 또는 시아노기를 가져도 좋은 복소환을 갖는 C₁₋₆알킬기; C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시, 아미노, 할로게노, 니트로기 또는 시아노기를 가져도 좋은 복소환을 갖는 카르보닐기; C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, (보호기를 가져도 좋은) 아미노, 할로게노, 니트로기, 시아노기 또는 보호기를 가져도 좋은 복소환을 갖는 C₁₋₆알킬아미노기; 복소환 부분의 질소원자 또는 아미노 부위에 보호기 또는 C₁₋₆알킬기를 가져도 좋은 아미노복소환기; 복소환 또는 아미노 부위의 질소원자에 보호기 또는 C₁₋₆알킬기를 함유하여도 좋은 복소환 아미노기; 또는 보호기 또는 C₁₋₆알킬기를 가져도 좋은 카르바모일기를 나타내고, R₃는 C₁₋₆알킬기를 나타내며, R₄는 -N⁺(CH₃)₃; 보호기를 가져도 좋은 아미노기; 보호기를 가져도 좋은 C₁₋₆알킬아미노기; 보호기를 가져도 좋은 C₁₋₆아미노알킬기; 보호기를 가져도 좋은 C₁₋₆알킬아미노알킬기; 술폰산기, 또는 카르복실기를 나타내며, Z는 산소원자; 유황원자; CR₅R₆ (여기서, R₅ 및 R₆는 각각 수소원자, 또는 C₁₋₆알킬기를 나타낸다); 또는 N-R₇(여기서, R₇은 수소원자, C₁₋₆알킬기, 보호기를 가져도 좋은 C₁₋₆아미노알킬기, 보호기 또는 아미노보호기를 가져도 좋은 C₁₋₆알킬아미노알킬기를 나타낸다); 또는 아미노보호기를 나타내며, m 및 n은 각각 0, 1 또는 2를 나타낸다.]로 표시되는 6환 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적, 태양 및 잇점은 후술에 의해 명백해질 것이다.

일반식(1)중 R₁ 또는 R₂로 표시되는 기중 바람직한 기로서는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알케닐, 히드록시, C₁₋₃알콕시, 할로겐, 니트로, 아미노, C₁₋₃알킬아미노-시아노, 시아노-C₁₋₃알킬아미노메틸, 디메틸히드라지노, 모르폴린-1-일, 피페리딘-1-일 등을 들 수 있다.

R₃로 바람직한기는 에틸기 등이다.

R₄로 바람직한 기는 아미노기, C₁₋₆알킬아미노기, 아미노C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬아미노C₁₋₆알킬기를 들 수 있다. 이들 중, 특히 바람직한 것은 메틸아미노, 디메틸아미노, 아미노메틸, 에틸아미노, 디에틸아미노, 아미노에틸, 메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸, 히드록시메틸아미노 등이다.

화합물(1)의 치환체 R₄ 및 치환체 R₁ 또는 R₂가 적의 선택될 때, 이 화합물은 충분한 수용성 및 적당한 지용성을 가지며, 우수한 물성을 나타낸다. 지용성은 화합물의 세포막 투과성의 인자이며 증진된 세포막 투과도는 암세포에 대하여 세포 특성을 갖는다.

R₄, R₁ 및 R₂의 바람직한 조합의 예는 R₄가 NH₂, NHCH₃ 또는 N(CH₃)₂ 이고 R₁ 또는 R₂가 CH₃ 또는 C₂H₅인 것

이다.

이들 중 가장 바람직한 조합은 R₄가 NH₂이고, R₁이 4-메틸이며 R₅가 5-플루오로인 경우이다.

R₄가 NH₂이고, R₁ 또는 R₂가 아일 때, 불충분한 세포막 투과성이 얻어지기 때문에 이 화합물을 전구 약품으로 전환시킨다. 즉 아기를 O-Y 또는 -O-CO-Y (여기서, Y는 아미노, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬아미노, 아미노 알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노할로게노, 니트로 또는 시아노기를 1개 이상 함유하는 복소환기, 또는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 아미노할로게노, 니트로 또는 시아노기를 1개 이상 함유하는 복소환기를 갖는 알킬기를 나타냄)로 전환 시킨다.

R₄로서는 -N⁺(CH₃)₃와 같은 4급 트리알킬 암모늄이 바람직하다.

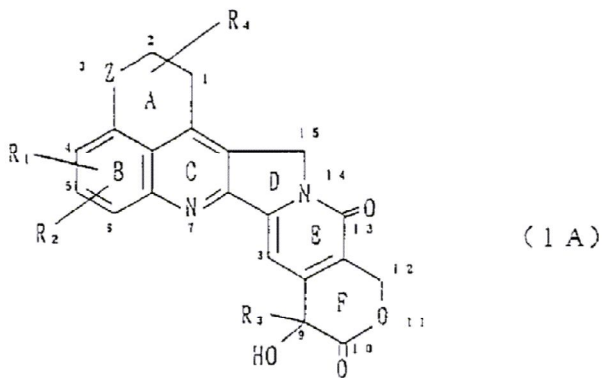
Z로 표시되는 기중 메틸렌, 산소원자, 유황원자, 이미노(-NH-), 알킬아미노[-N(알킬)-]등이 바람직하다.

바람직한 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 트리틸, t-부톡시카르보닐, 벤질, p-메톡시벤질옥시카르보닐 등이다.

복소환기의 바람직한 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘 등과 같은 1개 이상의 산소원자 또는 유황원자를 함유하여도 좋은 1개 이상의 질소원자를 갖는 4-7원환이다. 이들 중, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 등과 같은 5 또는 6원환이 특히 바람직하다.

일반식 (1) 화합물중, 다음 일반식(1A)로 표시되는 A-링이 6원환인 화합물이 특히 바람직하다.

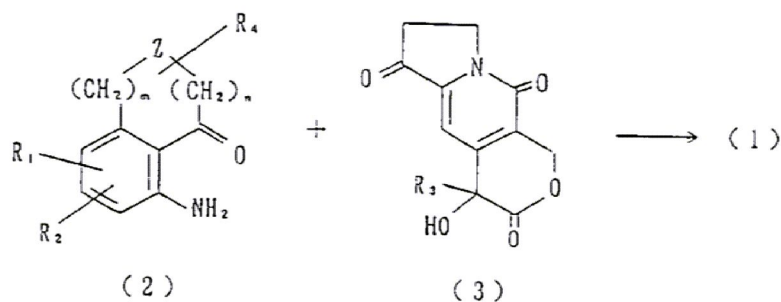
화학식 2



더욱이, 일반식 (1) 화합물중 F-링의 9위치에 부제탄소가 S-타입 배위를 일으키는 화합물이 약리 활성 면에서 바람직하다.

본 발명의 화합물은 다음 반응식에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



상기 반응식에 따라 아미노케톤 화합물(2)과 피라노인돌리진 화합물(3)이 프리드랜더(Friedlaender)반응에 의해 축합하여 화합물(1)을 생성한다.

아미노케톤화합물(2)은 공지 화합물이며 공지의 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 화합물(2)과 (3)의 폐환 축합 반응의 조건은 적은 선정될 수 있으며, 이 반응은 산 또는 염기 존재하에 실온 내지 고온에서 수행된다.

용매는 반응에 불활성인 한, 그 종류에 특별한 제한은 없다.

이들 용매의 예로서는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 방향족 탄화수소류 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등과 같은 할로겐화 탄화수소, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 디메틸셀룰로솔브, 디에틸셀룰로솔브, 디글림 등과 같은 에테르류, 메탄올, 에탄올, 프로판올, t-부탄올 등과 같은 저급 알코올류 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드등과 같은 아미드류 및 아세트산을 들 수 있다. 특히 바람직한 용매는 벤젠, 톨루엔 및 아세트산이다.

이 반응에 유기산 또는 무기산이 사용될 수 있다. 무기산의 전형적인 예로서는 염산 및 황산이다. 유기산으로서의 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 피리딘-p-톨루엔술폰네이트와 같은 술폰산류; 아세트산과 같은 카르복실산을 들 수 있다. 이들 중 특히 바람직한 것으로서는 p-톨루엔술폰산, 피리딘-p-톨루엔술폰네이트, 아세트산 등을 들 수 있다. 여기서 아세트산은 용매로도 작용한다.

본 반응에서 사용되는 염기로는 무기염기 또는 유기염기이다.

무기염기의 예로서는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 수소화나트륨 등과 같은 알칼리금속의 수산화물, 탄산염, 수소화물을 들 수 있다.

유기염기로는 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등과 같은 알칼리 금속의 알콕시드; 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 등과 같은 t-알킬아민; N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, N,N-디메틸아미노피리딘 등과 같은 4급 아민류; 피리딘; 1,8-디아자비시클로운데센 등을 들 수 있다. 바람직한 염기는 탄산칼륨 및 트리에틸아민이다.

일반식(3)의 어떤 화합물은 염기성 화합물에 대해 불안정하다. 따라서 염기를 사용할 때는 신중을 기하여야 한다. 예를 들면 비교적 낮은 온도, 짧은 시간 또는 산성조건하에서 수행하여야 한다.

이 반응은 통상 20~150℃, 바람직하기로는 80~120℃에서 수행된다. 그러나 화합물(3)의 물성에 따라 병행 반응이 바람직하다. 반응시간은 1시간 내지 48시간이다. 통상 이 반응은 1~24시간 이내 종결된다.

이 반응을 수행하는 전형적인 예는 피리딘 p-톨루엔술폰네이트 존재하에 벤젠, 톨루엔, 또는 아세트산 중에서 반응 혼합물을 환류시키는 것이다.

기 R₁, R₂ 또는 R₄ 또는 이들의 치환체가 보호기를 갖는 아미노기일 때, 이와 같은 보호기는 산 또는 알칼리로 환원 또는 가수분해하여 제거된다.

알콕시기를 갖는 화합물은 톨루엔, 벤젠 등과 같은 불활성 용매중 염화알루미늄 또는 브롬화알루미늄으로 처리하든가 또는 브롬화수소산 용액중 가열함으로써 상응하는 히드록시 화합물로 전환된다.

니트로기를 갖는 화합물은 백금, 팔라듐 등을 사용하는 접촉 환원반응에 의해 상응하는 아미노 화합물로 전환될 수 있다.

아미노기를 갖는 화합물은 산성 용매중 저온에서 아질산나트륨 등으로 처리하여 디아조늄화합물을 얻고 이를 가수분해하여 상응하는 히드록시 화합물로 전환할 수 있다.

또한 아미노기를 갖는 화합물은 전술한 바와 같이 샌드마이어 (Sandmeyer)반응에 의해 디아조늄을 경유하여 상응하는 할로게노 화합물로 전환될 수 있다. 이 반응은 제2염화구리, 제2브롬화구리 등과 같은 일반적인 샌드마이어 반응조건이 적용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 생리적으로 허용되는 염의 형태로 전환될 수 있다. 예를 들면 알칼리 금속 또는 알칼리 토류금속의 수산화물을 사용하여 알칼리 금속염 또는 알칼리 토류금속염으로서 전환시킬 수 있다. 또한 이와 같은 화합물이 아미노기 등을 함유하는 염기 화합물일 때 염산, 황산, 인산 등과 같은 무기산 또는 포름산, 아세트산, 메탄술폰산 등과 같은 유기산을 사용하여 무기 또는 유기염으로 전환시킬 수 있다.

이렇게 얻어진 본 발명 화합물의 항종양 효과는 하기 실험방법에 의해 설명한다.

[실험예 1]

P388 쥐 백혈병세포를 96웰 마이크로플레이트의 각 웰에 2.5×10³ 세포를 넣었다. 시험 샘플을 24시간 후 첨가했다. 5% CO₂, 37℃의 조건에서 3일간 세포를 배양했다. 샘플 첨가 4시간 후 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐-2H-테트라졸리움 브로마이드(MTT)를 가했다. 0.04N HCl을 함유하는 이소프로필 알코올 200μl/ml를 첨가하고 540nm에서 흡광도를 측정하여 IC₅₀을 결정했다.

그 결과를 표 1에 나타냈다.

[표 1]

	IC ₅₀ (ng/ml)
실시예 2의 화합물 (이성체 A)	3.38
실시예 2의 화합물 (이성체 B)	12.40
실시예 4의 화합물 (이성체 A)	9.21
실시예 4의 화합물 (이성체 B)	27.80
실시예 7의 화합물 (이성체 A)	11.40
실시예 7의 화합물 (이성체 B)	11.90

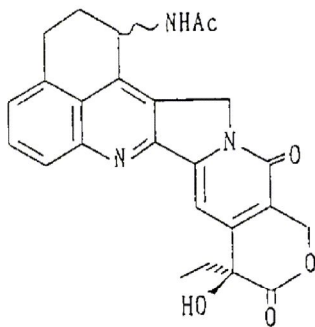
표 1에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 우수한 항종양 효과와 높은 안정성을 나타내며 수용성이다. 이 화합물은 항종양 약제로서 유용하다.

본 발명의 다른 태양은 후술하는 실시예에 의해 더욱 명백해질 것이나, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

(9S)-1-아세틸아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-1H, 12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10, 13(9H, 15H)-디온의 제조

화학식 3



(1) 8-아세틸아미노-1-테트라론

1-아세틸아미노-테트라린 10g을 아세톤 400ml 및 15% 황산마그네슘 수용액 40ml의 혼합용매에 녹였다. 이 용액을 0°C에서 유지하면서 과망간산칼륨 42g을 가하고, 동일온도에서 20분간 교반했다. 용매를 농축하여 얻어진 잔사에 물 800ml를 첨가했다. 이렇게 얻어진 침전물을 클로로포름으로 추출하고, 이 추출물을 식염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조했다. 용매를 농축해서 얻은 잔류물을 용출액으로서 클로로포름을 사용하는 크로마토그래피에 걸어 표제 화합물을 함유하는 획분을 얻었다. 이 획분을 농축하여 표제화합물 5.46g을 얻었다.

NMR(CDCl₃) δ : 2.08-2.14(2H, m), 2.23(3H, s), 2.70(2H, t, J=6.8Hz), 2.97(2H, t,

J=6.8Hz), 6.93(1H, d, J=6.8Hz), 7.44(1H, t, J=8.3Hz), 8.59(1H, d, J=8.3Hz)

(2) 8-아세틸아미노-2-히드록시이미노-1-테트라론

테트라히드로푸란 18ml중에 칼륨 t-부톡사이드 316mg을 현탁시키고, 질소기류하 0°C까지 냉각하여 얻어진 반응용액에 THF 2ml에 상기(1)에서 얻은 화합물 500mg을 녹인 용액을 일시에 첨가했다. 같은 온도에서

10분 동안 교반하고 부틸 니트ريت(butyl nitrite) 0.35ml를 첨가한 후, 이 혼합물을 교반하면서 1시간 동안 50℃에서 가열했다. 반응 혼합물에 디에틸에테르를 가하여 얻어진 반응 혼합물을 가하여 얻어진 침전물을 여과하여 수집했다. 이렇게 얻어진 분말을 10% 염산수용액에 현탁시키고 에틸아세테이트로 추출했다. 이 추출물을 식염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조했다. 용매를 농축하여 얻어진 잔사를 전개액으로서 에틸아세테이트-헥산(1:1) 혼합용매를 사용하는 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 걸쳐 목적화합물을 함유하는 획분을 얻었다. 이 획분을 농축하여 표제화합물 320mg을 얻었다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3440, 1698, 1678, 1608, 1580, 1518

NMR(CDCl₃) δ : 2.26(3H, s), 3.08(4H, s), 6.98(1H, d, J=7.4Hz), 7.53(1H, t,

J=7.7Hz), 8.64(1H, d, J=8.5Hz)

MASS m/z : 232(M⁺)

(3) 2,8-디아세틸아미노-1-테트라론

아세트산 10ml와 무수 아세트산 10ml의 혼합용매에 상기(2)에서 제조한 화합물 300mg을 용해한 용액에 아연분말 1g을 가하고 이 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반했다. 불용물을 여과하여 제거하고 여액을 농축했다. 잔사를 에틸아세테이트와 헥산에 재결정하여 표제화합물 263mg을 얻었다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280, 1660, 1596, 1516

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-2.0(1H, m), 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 2.6-3.0(1H, m),

3.1-3.4(2H, m), 4.6-4.8(1H, m), 6.93(1H, d, J=6.8Hz), 7.49(1H, t, J=8.3Hz), 8.59(1H, d,

J=8.3Hz)

MASS m/z : 260(M⁺)

(4) 2-아세틸아미노-8-아미노-1-테트라론

상기(3)에서 제조된 화합물 245mg을 3N 염산 40ml에 용해하고 교반하면서 60℃에서 1시간 가열했다. 0℃까지 냉각한 후, 반응 용액을 탄산나트륨으로 중화하고 클로로포름으로 추출했다. 이 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조했다. 용매를 제거하여 얻어진 잔사를 에틸아세테이트와 헥산으로 재결정하여 표제화합물 150mg을 얻었다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3424, 3304, 1668, 1632, 1558, 1508

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-2.0(1H, m), 2.09(3H, s), 2.6-3.2(3H, m), 4.41-4.67(1H, m),

6.47-6.71(2H, m), 7.12-7.26(1H, m)

MASS m/z : 218(M⁺)

(5) (9S)-1-아세틸아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-1H, 12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리진노[1,2-b]퀴놀린-10,13-(9H,15H)-디올

(S)-4-에틸-4-히드록시-7,8-디히드로-1H-피라노-[3,4-f]인돌리진-3,6,10(4H)-트리온(이하 트리온이라 약칭함) 361mg을 톨루엔 200ml에 상기(4)에서 얻은 화합물 300mg을 녹인 용액에 가했다. 이 혼합물을 딥스타크 기구를 사용하여 10분 동안 가열 환류했다. 이 혼합물에 피리디늄-p-톨루엔술포네이트(이하 PPTS라 약칭함) 1mg을 가하고, 교반하면서 24시간 환류시켰다. 냉각후, 농축하여 톨루엔을 제거하여 얻어진 잔사를 클로로포름-메탄올(10:1)용매 300ml에 현탁했다. 불용물을 제거하고, 잔사를 메탄올로 분

쇄하여 표제화합물 336mg을 얻었다.

용점 : 240℃ 이상(분해)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3452, 1750, 1660

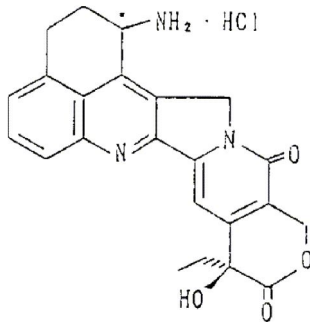
NMR(CDCl₃) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.83-1.92(2H, m), 1.94(3H, d, J=4Hz),
2.09-2.17(2H, m), 3.14-3.31(2H, m), 5.21(2H, d, J=5.6Hz), 5.42(2H, d, J=5.6Hz),
5.58-5.61(1H, d), 6.50(1H, br s), 7.35(1H, d, J=2.4Hz), 7.52(1H, d, J=7.2Hz), 7.79(1H,
t, J=7.2Hz), 8.02(1H, d, J=8.7Hz), 8.52(1H, t, J=9.5Hz)

MASS m/z : 445(M⁺)

[실시예 2]

(9S)-1-아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-1H, 12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10, 13(9H, 15H)-디온 염산염의 제조

화학식 4



실시예 1에서 얻은 화합물 300mg를 6N 염산 수용액 100ml에 가하여 얻은 혼합물을 4시간 동안 환류하 반응시켰다. 냉각후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔사에 물 100ml를 가하고 FALCON 7105(0.22μm)로 여과하여 불용물을 제거했다. 여액을 농축하여 얻어진 잔사를 아세토니트릴-물-1N 염산(20:80:2)을 사용하는 역상 HPLC(CAPCELL PAK C18, ; 시세이도사 제)로 정제하여 2종의 디아스테레오머를 분리했다. 용출된 제1획분을 농축하여 얻어진 잔사를 메탄올 및 아세토니트릴에 침전시켜 표제화합물(이성체 A) 74mg을 얻었다. 같은 방법으로 용출된 다음에 용출된 획분으로부터 표제화합물의 이성체 B 90mg을 얻었다. 다음 실시예에서 역상 HPLC에서 용출된 제1이성체를 이성체 A로 명명하고, 용출된 제2이성체를 이성체 B라 명명했다.

[이성체 A]

[α]_D²⁰ = +178° (C=0.25, in H₂O)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3440, 1738, 1658

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.94(2H, m), 2.17-2.23(1H, m),
3.20-3.23(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 5.12(1H, br s), 5.42-5.46(3H, m), 5.94(1H, d,
J=19Hz), 6.53(1H, s), 7.38(1H, s), 7.61(1H, d, J=7.2Hz), 7.85(1H, t, J=7.2Hz), 8.09(1H,
d, J=8.8Hz), 8.77(3H, br)

MASS m/z : 403(M⁺)

[이성체 B]

용점 : 240℃ 이상 (분해)

$[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c=0.25, H₂O 중)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3444, 1740, 1658

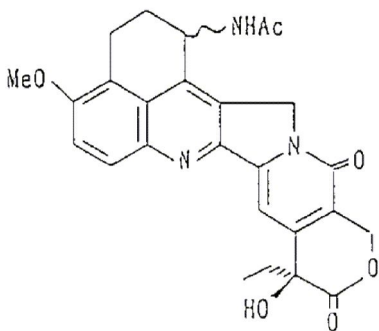
NMR(CDCl₃) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.93(2H, m), 2.16-2.23(1H, m),
3.21-3.24(1H, m), 3.38-3.45(1H, m), 5.13(1H, br s), 5.42-5.49(3H, m), 5.98(1H, d,
J=19Hz), 7.38(1H, s), 7.61(1H, d, J=7.2Hz), 7.86(1H, t, J=7.2Hz), 8.09(1H, d, J=8.8Hz),
8.77(3H, br)

MASS m/z : 403(M⁺)

[실시예 3]

(9S)-1-아세틸아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메톡시-1H,12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온의 제조

화학식 5



(1) 2-히드록시아미노-5-메톡시-8-니트로-1-테트라론

8-아세틸아미노-1-테트라론 대신에 5-메톡시-8-니트로-1-테트라론을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1-(2)와 같은 방법으로 수행했다. 실시예 1-(2)와 같은 방법으로 처리하여 표제화합물 740mg을 얻었다.

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3428, 3256, 1696, 1604, 1580, 1534

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.95(4H, s), 3.94(3H, s), 7.32(1H, d, J=8.7Hz), 7.78(1H, d,

J=8.7Hz)

MASS m/z : 251(M⁺)

(2) 2,8-디아세틸아미노-5-메톡시-1-테트라론

8-아세틸아미노-2-히드록시아미노-1-테트라론 대신에 상기(1)에서 제조한 화합물 500mg을 사용하는 것을

제외하고는 실시예 1-(3)과 동일하게 수행하여 표제화합물 225mg을 얻었다.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3432, 1696, 1642, 1532

NMR(CDCl_3) δ : 1.6-2.0(1H, m), 2.11(3H, s), 2.21(3H, s), 2.6-3.2(3H, m),

3.85(3H, s), 4.5-4.8(1H, m), 7.09(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.55(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

MASS m/z : 290(M^+)

(3) 2-아세틸아미노-8-아미노-5-메톡시-1-테트라론

2,8-디아세틸아미노-1-테트라론 대신에 상기(2)에서 제조한 화합물 200mg을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1-(4)의 방법과 동일하게 수행하여 표제화합물 130mg을 얻었다.

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3444, 2940, 1632, 1564, 1534

NMR(CDCl_3) δ : 1.6-2.0(1H, m), 2.08(3H, s), 2.6-3.4(3H, m), 3.77(3H, s),

4.52-4.61(1H, m), 6.52(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

MASS m/z : 248(M^+)

(4) (9S)-1-아세틸아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메톡시-1H, 12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10, 13(9H, 15H)-디온

상기(3)에서 제조한 화합물 125mg을 실시예 1-(5)와 같은 방법으로 트리온 133mg과 24시간 반응시켜 표제화합물 207mg을 얻었다.

융점 : 240°C 이상 (분해)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3448, 1748, 1660, 1600

NMR(DMSO-d_6) δ : 0.88(3H, dt, $J=3.2, 7.2\text{Hz}$), 1.84-1.89(2H, m), 1.92(3H, d,

$J=4.8\text{Hz}$), 2.06-2.07(2H, m), 3.07-3.08(2H, m), 4.00(3H, s), 5.20(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$),

5.41(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.52-5.54(1H, m), 6.48(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),

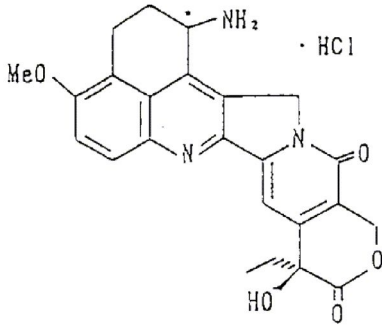
7.77(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.44(1H, t, $J=9.5\text{Hz}$)

MASS m/z : 475(M^+)

[실시예 4]

(9S)-1-아미노-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메톡시-1H, 12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10, 13(9H, 15H)-디온 염산염의 제조

화학식 6



실시예 3-(4)에서 제조한 화합물 102mg을 실시예 2의 방법과 동일하게 반응시켜 표제화합물의 이성체 A 50mg과 이성체 B 44mg을 얻었다.

[이성체 A]

융점 : 240℃ 이상 (분해)

$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ (c=0.25, H₂O중)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3448, 2936, 1740, 1658, 1598

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.93(2H, m), 2.07-2.12(1H, m),

2.94-3.00(1H, m), 3.25-3.33(1H, m), 4.03(3H, s), 5.07(1H, br), 5.40-5.44(3H, m),

5.91(1H, d, J=19Hz), 7.32(1H, s), 7.83(1H, d, J=9.5Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.75(3H,

br)

MASS m/z : 433(M⁺)

[이성체 B]

융점 : 240℃ 이상 (분해)

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c=0.25, H₂O중)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3448, 1744, 1654

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.91(2H, m), 2.06-2.12(1H, m),

2.95-3.01(1H, m), 4.03(3H, s), 5.07(1H, br), 5.41-5.44(3H, br s), 5.93(1H, d, J=19Hz),

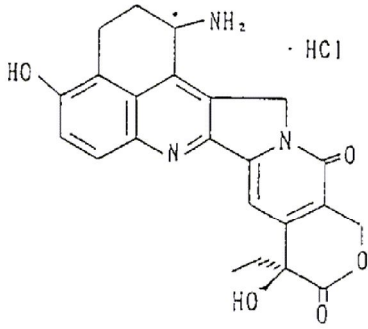
7.32(1H, s), 7.84(1H, d, J=9.5Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.78(3H, br)

MASS m/z : 433(M⁺)

[실시예 5]

(9S)-1-아미노-9-에틸-2,3-디히드로-4,9-디히드로-1H,12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온 염산염의 제조

화학식 7



실시에 3-(4)에서 제조한 화합물 90mg을 47% 브롬화수소산 30ml에 가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 가열 환류했다. 감압하 용매를 제거하여 얻어진 잔사에 물 30ml를 가했다. FALCON 7105(0.22 μ m)을 사용하여 여과하여 불용물을 제거했다. 여액을 농축하여 얻어진 잔사를 아세토니트릴-물-1N 염산(20:80:2)의 혼합물을 사용하는 역상 HPLC(CAPCELL PAK C18, 상품명, 시세이도사 제)로 정제하여 표제화합물의 이성체 A 34mg 및 이성체 B 35mg을 얻었다.

[이성체 A]

융점 : 240 $^{\circ}$ C 이상 (분해)

$[\alpha]_D^{20} = +135^{\circ}$ (c=0.25, H₂O 중)

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.83-1.92(2H, m), 2.04-2.09(1H, m),

2.88-2.95(1H, m), 3.20-3.24(1H, m), 5.04(1H, br), 5.43(3H, m), 5.89(1H, d, J=19Hz),

7.29(1H, s), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, d, J=9.5Hz), 8.71(3H, br), 10.5(1H, br)

MASS m/z : 419(M⁺)

[이성체 B]

융점 : 240 $^{\circ}$ C 이상 (분해)

$[\alpha]_D^{20} = -6.0^{\circ}$ (C=0.2, in H₂O)

NMR(DMSO-d₆) δ : 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.91(2H, m), 2.07-2.09(1H, m),

2.88-2.95(1H, m), 3.21-3.24(1H, m), 5.05(1H, br), 5.39-5.47(3H, m), 5.88(1H, d,

J=19Hz), 7.29(1H, s), 7.61(1H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.68(3H, br),

10.5(1H, br)

MASS m/z : 419(M⁺)

[실시에 6]

(9S)-9-에틸-2,3-디히드로-9-히드록시-4-메톡시-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1H,12H-벤조[데]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온의 제조