

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

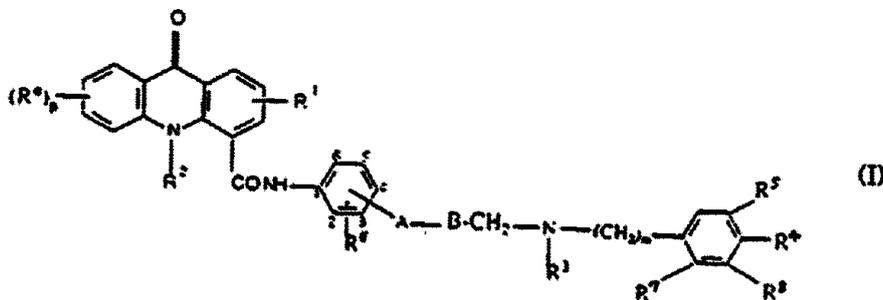
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 401/12 C07D 219/16	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년09월 15일 10-0220538 1999년06월22일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1993-0702079 1993년07월 10일 1993년07월 10일 PCT/EP 92/00020 1992년01월07일 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 모나코 핀란드 OA OAPI특허 : 베냉 카메룬 중앙아프리카 차드 콩고 가봉 말리 모리 타니 세네갈 토고 코트디부아르 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 폴란드 루마니아 미국 몽고	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
(30) 우선권 주장	9100628.8 1991년01월 11일 영국(GB) 9100637.9 1991년01월 11일 영국(GB) 9115956.6 1991년07월 24일 영국(GB) 9115981.4 1991년07월 24일 영국(GB)	
(73) 특허권자	라보라뜨와르 글락소 에스. 에이. 위셀 쥐르밀 프랑스공화국 에프-75016 파리 뤼 비네즈 43	
(72) 발명자	뒤메뜨르 베르나르 앙드레 프랑스공화국 에프-91951 레 켈리 아브뉴 뒤 퀘벡 25자 드 꾸르따뵈프 라보 라뜨와르 글락소 에스. 에이. 내 도덕 네리나 프랑스공화국 에프-91951 레 켈리 아브뉴 뒤 퀘벡 25 자 드 꾸르따뵈프 라보 라뜨와르 글락소 에스. 에이. 내	
(74) 대리인	주성민	

심사관 : 신동인

(54) 아크리딘 유도체

요약

하기 일반식(I)의 화합물이 개시되어 있다.



A는 산소 또는 황원자, 하나의 결합 또는(CH₂)_l NR⁹(여기에서, l 은 0 또는 1을 나타내고, R⁹는 수소 원자 또는 메틸기를 나타냄)를 나타내고 ; B는 히드록실기에 의하여 임의 치환된 C1-4 알킬렌 사슬을 나타내거나(단, A가 산소 또는 황 원자 또는(CH₂)_l NR⁹기를 나타내는 경우에, 히드록실기 및 A 잔기는 동일 탄소 원자에 결합될 수 없음), 또는 A가 하나의 결합을 나타내는 경우에는 B는 C₂₋₄ 알킬렌 사슬을 나타낼 수도 있고 ; R³은 수소 원자 또는 C₁₋₄ 알킬기를 나타내고 ; m은 1 또는 2를 나타내고 ; R⁷은 수소 원자를 나타

내거나 또는 R^3 및 R^7 은 함께 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n 은 1 또는 2를 나타냄)를 형성한다.

일반식 (1)의 신규 화합물은 다약물-내성 암세포를 화학요법제에 감작시킬 수 있고, 치료에 사용하기 위하여, 특히 항종양 약물의 효력을 개선 또는 증가시키기 위하여 제제화될 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

아크리딘 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아크리딘 유도체, 그의 제조방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 그의

의약상 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 다약물-내성 암세포를 화학치료제에 감작시킬 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

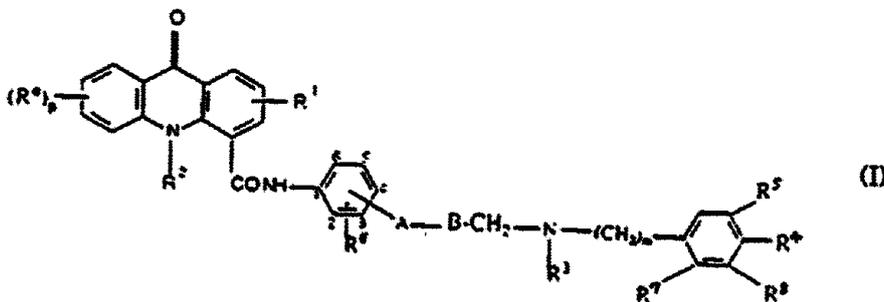
많은 환자에 있어서, 암 화학치료법의 효력은 처음부터 열등하거나 또는 다약물-내성으로 알려진, 항암제에 대한 내성의 진전으로 인하여 초기 치료 후에 감소된다. 다약물-내성은 악성 세포가 단일 항종양 약물을 사용하여 치료한 후에 구조적으로 다양한 화학치료제에 대하여 내성을 갖게 되는 과정이다. 이러한 획득 약물 내성은 암의 치료에 있어서 주요 임상 장애가 될 수 있다. 몇몇 종양은 본질적으로 다약물-내성이기 때문에 화학치료법에 반응하지 않는다.

이러한 형태의 내성은 특정 칼슘 채널 차단제, 예를 들면 니카르디핀 및 베라파밀에 의하여, 항부정맥제, 예를 들면 아미오다론 및 퀴니딘에 의하여, 또한 천연물, 예를 들면 세파란틴에 의하여 퇴화될 수 있다는 것이 알려졌다. 그러나, 이러한 화합물들은 매우 높은 투여량, 즉 그들의 고유 독성 수준 이상에서만 그들의 다약물 내성 세포 감작 활성을 나타내고, 이것은 암 화학치료 분야에서 그들의 임상적 사용을 극도로 제한한다.

독성을 나타내지 않는 투여량 수준에서 화학치료제에 대한 다약물-내성 암세포를 감작시킬 수 있는 새로운 화합물 군이 발견되었다.

따라서, 본 발명은 하기 일반식(1)의 화합물, 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 그의 염 및 용매화물을 제공한다.

화학식 1



상기 식에서, R^0 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, 아미노 또는 니트로기를 나타내고 ; p 는 1을 나타내거나, 또는 R^0 가 C_{1-4} 알콕시를 나타내는 경우에 2 또는 3을 나타내고 ; R^1 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬티오기를 나타내고 ; R^2 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고 ; A 는 산소 또는 황원자, 결합 또는 $(CH_2)_1 NR^9$ 기(여기에서, 1은 0 또는 1을 나타내고, R^9 은 수소 원자 또는 메틸기를 나타냄)를 나타내고 ; B 는 히드록실기에 의하여 임의 치환된 C_{1-4} 알킬렌 사슬을 나타내거나(단, A 가 산소 또는 황원자 또는 $(CH_2)_1 NR^9$ 기를 나타내는 경우에, 히드록실기 및 잔기 A 는 동일 탄소 원자에 결합될 수 없음), 또는 A 가 결합을 나타내는 경우에 B 는 C_{2-4} 알킬렌 사슬을 나타낼 수도 있고; R^3 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고; m 은 1 또는 2를 나타내고; R^4 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬티오기를 나타내고; R^5 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고; R^6 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고; R^7 은 수소 원자를 나타내거나 또는 R^3 및 R^7 은 함께 $-(CH_2)_n$ 기(여기에서, n 은 1 또는 2를 나타냄)를 형성하고; R^8 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내

오기를 나타내고; R^2 는 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고; A는 산소 또는 황 원자 또는 결합을 나타내고; B는 비치환 C_{1-4} 알킬렌 사슬을 나타내고; R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알콕시기를 나타낸다.

일반식(1)의 화합물의 특히 바람직한 군은 R^0 가 수소 또는 불소 원자를 나타내거나 또는 C_{1-4} 알콕시(예를 들면, 메톡시) 또는 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 메틸기)기를 나타내고, R^1 및 R^2 가 각각 수소 원자를 나타내고, R^4 및 R^5 가 각각 C_{1-4} 알콕시(예를 들면, 메톡시)기를 나타내는 일반식(1a)의 화합물이다. R^0 기가 아크리톤 분자의 5-위치에 존재하는 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명은 상기한 특정 기 및 바람직한 기의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

본 발명에 따른 다른 바람직한 화합물은, 9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드; 5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드; 9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드; 9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드; 9,10-디히드로-5-메톡시-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; 및 9,10-디히드로-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드, 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은, $\frac{N}{-}$ [4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]

메틸아미노]부틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; 및 $\frac{N}{-}$ [4-[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드, 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은, $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; 및 $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

본 발명에 따른 바람직한 화합물은, $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[2-(3,4-디메톡시페]

닐)에틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사

아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리

딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드;

$\frac{N}{-}$ [4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[5-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]펜틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥

소-4-아크리딘카르복사아미드; $\frac{N}{-}$ [4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히

드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에틸아미노]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-5-플루오로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸티오-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; 및 N -[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

본 발명에 따른 또다른 추가의 바람직한 화합물은, N -[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[2-(4-메톡시페닐)에틸)메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-2-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[2-(4-디메톡시페닐)에틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; N -[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드; 및 N -[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에틸]티오]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드, 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

일반식(1)의 화합물의 적절한 생리학적으로 허용되는 염에는 유기 또는 무기산과의 산부가염, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 알킬-또는 아릴술폰산염(예를 들면, 메탄술폰삼염 또는 p-톨루엔술폰산염), 인산염, 아세트산염, 시트르산염, 숙신산염, 락트산염, 타르타르산염, 푸마르산염 및 말레산염이 포함된다. 용매화물은, 예를 들면 수화물일 수 있다.

생리학적으로 허용되지 않는 다른 염은 일반식(1)의 화합물의 제조에 유용할 수 있고, 이들은 본 발명의 또 다른 면을 형성한다.

일반식(1)의 화합물의 다약물-내성 세포를 감작시키는 능력은 문헌[Carmichael et al. Cancer Research, 1987, 47, 936]에 기재된 것과 유사한 분석법을 사용하여, 다약물-내성 차이니스 햄스터 난소 세포계 [Bech-Hansen et al., J. Cell. Physiol. 1976, 88, 23-32] 및 다약물-내성 인간 포유류 암종계[Batist et al., J. Biol. Chem., 1986, 261, 1544-1549]에서 시험관 내 입증된 바 있다.

다약물-내성 세포를 감작시키는 일반식(1)의 화합물의 능력은 종양계 P388R에서 생체내 입증된 바 있다 [Johnson et al., Cancer Treat. Rep. 1978, 62, 1535-1547]. 사용된 방법론은 문헌[Boesch et al., Cancer Research, 1991, 51, 4226-4233]에 기재된 것과 유사하다. 그러나, 본 발명자들의 연구에서 이 화합물들은 경구, 정맥내 또는 복강내에 단일 투여량으로 투여되었다.

따라서, 본 발명은, (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 내성이 획득된 것인지, 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키기 위한 치료법에 사용되는, 더욱 구체적으로는 사람을 포함하여 암에 걸린 포유류의 치료에 유용한 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

또한, 본 발명은, (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 내성이 획득된 것인지, 유도된 것인지 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키기 위하여, 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 치료량을 사람을 포함하여 암에 걸린 포유류에 투여하는 것으로 이루어진, 상기 포유류의 치료 방법을 제공한다.

또 다른 면에 있어서, 본 발명은 (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 내성이 획득된 것인지, 유도된 것인지 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키기 위한, 사람을 포함하여 암에 걸린 포유류의 치료용 약물의 제조를 위한 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

본 발명에 따른 화합물은 다른 항종양 약물과 함께 투여할 수 있다는 것이 쉽게 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 또다른 국면으로서 암을 치료하는데, 보다 구체적으로는 (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 획득된 것인지, 유도된 것인지 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키기 위하여, 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 혼합 제제로서의 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 항종양 약물을 함유하는 제품을 제공한다.

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적절한 항종양 약물의 예에는, 빈카 알칼로이드(예를 들면, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 비노렐빈), 안트라사이클린(예를 들면, 다우노루비신, 독소루비신 및 아클라루비신), 탁솔 및 그의 유도체(예를 들면, 탁스티어), 포도필로독신(예를 들면, 에토포사이드 및 VP16), 미톡산트론, 악티노마이신, 콜히신, 그라미시딘 D, 양사크린 또는 소위 MDR 표현형으로 특징되는 상기 약물들과 교차 내성을 갖는 모든 약물이 포함된다.

2종의 약물의 투여가 동시에 이루어지지 않는 경우에, 제2 유효 성분을 투여하는데 있어서의 지연되는 시간은 병합 사용의 유익한 효과가 손실되지 않도록 하여야 한다는 것이 이해될 것이다.

따라서, 또다른 국면으로서, 본 발명은 사람 또는 사람이 아닌 동물에 있어서 암을 치료하는데, 더욱 구체적으로는 (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 획득된 것인지, 유도된 것인지 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키는데 사용되는, 병존하는 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 항암제를 제공한다.

몇몇 종양, 특히 직장암, 신장 세포암, 간암 및 부신피질암은 종종 본질적으로 다약물-내성이다.

다른 종류의 종양, 특히 백혈병, 임파종, 골수종, 소아 종양(예를 들면, 신경아세포종), 육종 및 유방암, 난소암 및 폐암은 종종 초기에는 감수성이나 다약물-내성으로 될 수 있다.

따라서, 본 발명의 화합물은 사람을 포함하여, 특히 상기 종류의 암 중의 하나에 대한 화학치료를 받고 있는 포유류의 치료에 있어서 특히 유용하다.

일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 항종양 약물을 사용하는데 있어서, 단일 혼합 제형이 이후 설명되는 바와 같이 사용될 수 있다 하더라도, 유효 성분을 별개의 제형으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 혼합 제형의 경우, 유효 성분은 사용되는 특정 제형 중에서 물론 둘다 안정하여야 하고 상용성이어야 한다.

적절한 항종양 약물의 제형 및 적절한 투여량 및 투여 횟수는 일반적으로 종양을 치료하기 위하여 그 항종양 약물을 단독으로 투여하는 경우에 사용하게 될 것들과 동일한 것이다.

일반식(1)의 화합물, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물의 적절한 제형 및 적절한 투여량 및 투여 횟수를 이하 기재한다.

따라서, 또다른 국면에 있어서, 본 발명은 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제로 이루어진 제약 조성물을 제공한다.

또다른 면에 있어서, 본 발명은, (a) 항종양 약물의 효능을 개선 또는 증가시키거나; (b) 항종양 약물에 대한 종양의 감도를 증가 또는 복원시키거나; 또는 (c) 획득된 것인지, 유도된 것인지 또는 본질적인 것인지에 관계없이 항종양 약물에 대한 종양의 내성을 퇴화 또는 감소시키기 위한, 암에 걸린 포유류의 치료에 유용한, 유효량의 일반식(1)의 화합물 또는 그의 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 이루어진 제약 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 화합물은 경구, 구강내, 비경구 또는 직장내 투여용으로 제형화될 수 있는데, 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다.

경구 투여를 위하여, 제약 조성물은, 예를 들면 결합제(예를 들면, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제(예를 들면, 락토오스, 미정질 셀룰로오스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들면, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들면, 라우릴황산나트륨 또는 전분 글리콜산나트륨)과 같은 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 수단으로 제조되는 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법에 의하여 피복될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는, 예를 들면, 용액제, 시럽제 또는 현탁액제의 형태일 수 있거나, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적절한 부형제를 사용하여 구성할 수 있는 건조 제품으로서 제형화 될 수 있다. 이러한 액상 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들면 현탁제(예를 들면, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소 첨가 식용 지방); 유화제(예를 들면, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 담체(예를 들면, 아몬드유, 오일성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분류 식물유); 및 방부제(예를 들면, 메틸 또는 프로필-P-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단으로 제조할 수 있다. 제제는 또한 완충염, 향미제, 착색제 및 감미제를 적절히 함유할 수도 있다.

경구 투여용 제제는 유효 화합물의 방출을 조절하기에 적합하게 제형화될 수 있다.

구강 투여를 위하여, 조성물은 통상적인 방법으로 제형화된 정제 또는 로렌지의 형태일 수 있다.

본 발명의 화합물은 거한 주입 또는 지속 주입에 의한 비경구 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 방부제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들면 앰플 또는 복수 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 오일성, 수성 또는 알코올성 부형제 중의 현탁액제, 용액제 또는 에멀전과 같은 형태일 수 있고, 제형화 보조제, 예를 들면 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제를 함유할 수 있다. 또한, 유효 성분은 사용전에 적절한 부형제, 예를 들면 발열성 물질이 없는 멸균수를 사용하여 재구성할 수 있는 분말 형태로 도 될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 예를 들면 코코아버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 기재를 함유

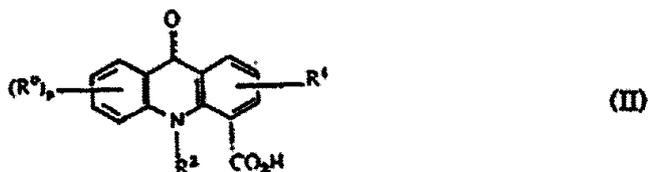
하는 좌약 또는 저류 관장과 같은 직장투여용 조성물로 제형화될 수도 있다.

체중이 대략 70kg인 사람에게 투여하기 위한 본 발명의 화합물의 권장 일일 투여량은 약 10 내지 100mg, 더욱 바람직하게는 약 25 내지 500mg이다. 환자의 연령, 상태 및 투여 경로에 따라, 투여량을 통상적 범위내에서 변화시키는 것이 필요할 수도 있다는 것은 자명할 것이다. 예를 들면, 사람에게 주사로 투여하는 경우, 약 1mg/kg의 일일 투여량이 적합할 수 있다. 일일 투여량은 단일 단위로서 또는 적절한 시간 간격을 두고 투여되는 2회 이상의 소단위로서 투여될 수 있다.

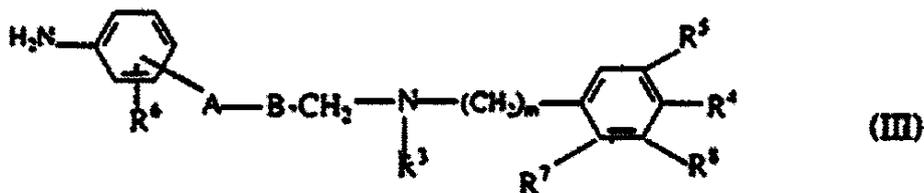
일반식(1)의 화합물 및 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물은 이하 개략 설명되는 일반적인 반응에 의하여 제조할 수 있다. 하기 설명에 있어서, R^0 내지 R^8 , m, p, A 및 B는 달리 언급이 없는 한 일반식(1)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다.

따라서, 첫 번째 일반적인 방법(A)에 따라서, 일반식(1)의 화합물은 하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 2



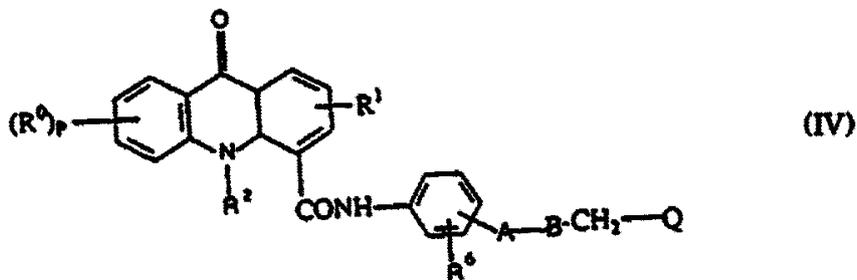
화학식 3



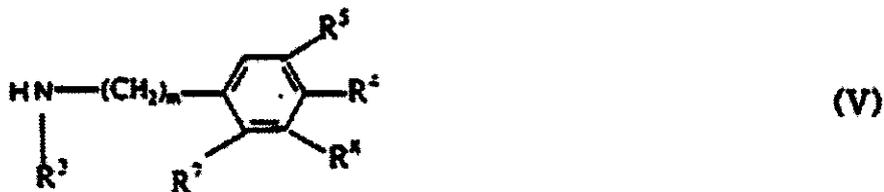
이 반응은 펩타이드 합성에서 표준적으로 사용되는 커플링제, 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드(임의로 1-히드록시벤조트리아졸의 존재하에 사용), 디페닐포스포릴 아지드 또는 N, N'-카르보닐디이미다졸을 사용하여 수행될 수 있다. 이 반응은 통상적으로 불활성 용매, 예를 들면 에테르(예를 들면, 테트라히드로푸란), 할로겐화 탄화수소(예를 들면, 디클로로메탄), 아마이드(예를 들면, 디메틸포름아미드) 또는 케톤(예를 들면, 아세톤)중에서, 예를 들면 -10 내지 +100°C, 더욱 바람직하게는 약 실온에서 편리하게 수행될 수 있다.

또다른 일반적인 방법(B)에 따르면, 일반식(1)의 화합물은 상기 일반식(IV)의 화합물을 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 4



화학식 5

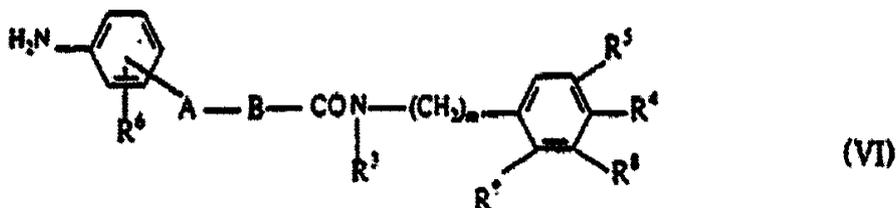


상기 식에서, Q는 할로겐(예를 들면, 브롬)원자를 나타낸다.

이 반응은 승온(예를 들면 50 내지 120°C)에서 용매의 존재 하에 또는 부재하에 산 수용체, 예를 들면 금속 탄산염(예를 들면, 탄산칼륨)의 존재하에 수행될 수 있다. 적절한 용매에는 케톤(예를 들면, 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소프로필케톤) 및 알코올(예를 들면, 에탄올 또는 이소프로판올)이 포함된다.

A가 산소 원자 또는 결합을 나타내는 일반식(III)의 화합물은 상기 일반식(VI)의 화합물을 불활성 용매, 예를 들면 에테르(예, 테트라히드로푸란) 중에서 승온에서 적절한 환원제, 예를 들면 수소화 리튬 알루미늄을 사용하여 환원시켜 제조할 수 있다.

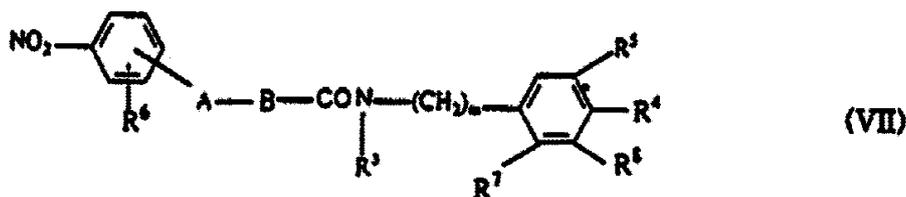
화학식 6



상기 식에서, A는 산소 원자 또는 결합이다.

일반식(VI)의 화합물은 하기 일반식(VII)의 화합물을 촉매 수소화, 예를 들면 귀금속 촉매(예, 팔라듐)의 존재 하에 수소를 사용하여 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

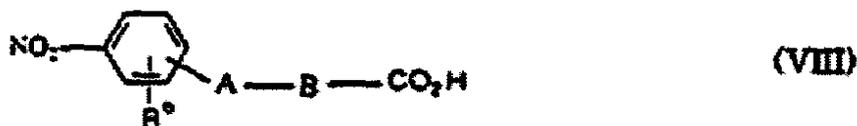
화학식 7



촉매는, 예를 들면 목탄 상에 지지될 수 있다. 수소화는 알코올(예, 에탄올)과 같은 용매 중에서, 통상적으로 20 내지 100°C(예를 들면 20 내지 50°C)의 온도에서 대기압 하에 수행될 수 있다. 별법으로, 환원은 승온(예를 들면, 환류 온도)에서 철 및 농염산을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 환원 방법은 일반식(VII)의 화합물 중에 존재하는 이중 결합을 그대로 남겨 둔다.

일반식(VII)의 화합물은 하기 일반식(VIII)의 화합물 또는 그의 활성 유도체를 상기 정의한 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염과, 임의로는 염기, 예를 들면 유기염기(예, 트리에틸아민 또는 N, N-디이소프로필에틸아민) 또는 무기 염기, 예를 들면 알칼리 금속 탄산염(예, 탄산칼륨) 또는 탄산수소염(예, 탄산수소나트륨)의 존재 하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 8



일반식(VIII)의 유리산을 일반식(V)의 아민과 반응시키는 경우에는, 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물을 반응시키는 방법(A)에서 기재한 커플링제 및 조건이 사용될 수 있다.

일반식(VIII)의 화합물의 활성 유도체가 사용되는 경우에, 이것은, 예를 들면 일반식(VIII)의 유리산을 할로겐화제(예, 염화티오닐)와 반응시켜 제조한 산 할라이드(예, 산 클로라이드)일 수 있다. 이 일반식(VIII)의 화합물의 활성 유도체는 용매, 예를 들면 아세톤 중에서 염기, 예를 들면 탄산수소나트륨의 존재하에, 일반식(V)의 화합물과 반응될 수 있다.

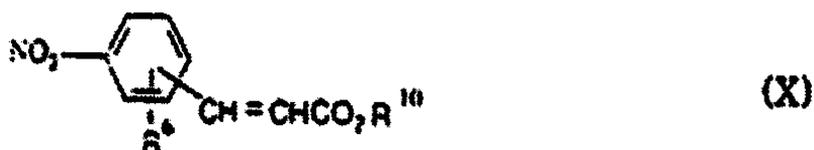
A가 결합을 나타내는 일반식(VIII)의 화합물은 하기 일반식(IX)의 화합물을 질산으로 니트로화시켜 제조할 수 있다.

화학식 9



A가 결합을 나타내고, B가 -CH=CH-기를 나타내는 일반식(VIII)의 화합물은, 편리하게는 하기 일반식(X)의 화합물을 가수분해시켜 제조할 수 있다.

화학식 10



상기 식에서, R¹⁰은 C₁₋₄알킬기를 나타낸다.

가수분해는 통상적인 방법, 예를 들면 수성 에탄올 중에서 수산화나트륨을 사용하여 수행될 수 있다.

일반식(X)의 화합물은 하기 일반식(XI)의 화합물을 불활성 용매, 예를 들면 탄화수소(예, 톨루엔)중 승온에서 하기 일반식(XII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 11



화학식 12

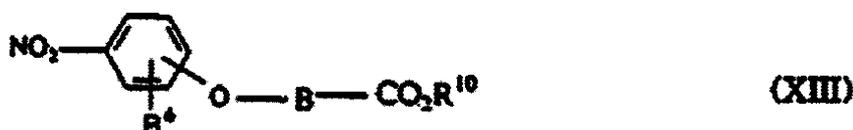


상기 식에서, R^{11} 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 히드록실기를 나타내고, R^{10} 은 상기 정의한 바와 같다.

R^{11} 이 히드록실기를 나타내는 일반식(XI)의 화합물로부터 R^{10} 이 C_{1-4} 알콕시기를 나타내는 일반식(X)의 화합물을 제조하기 위해서는, 상기 반응에 이어, 예를 들면 할로겐화알킬을 사용하여 히드록실기를 알킬화시키는 반응이 후속된다.

A가 산소 원자를 나타내는 일반식(VIII)의 화합물은 하기 일반식(XIII)의 화합물을 가수 분해하여 제조할 수 있다.

화학식 13



상기 식에서, R^{10} 은 상기 정의한 바와 같다.

가수분해는 통상적인 방법, 예를 들면, 수성 에탄올 중의 수산화나트륨을 사용하여 수행할 수 있다.

일반식(VIII)의 화합물은 하기 일반식(XIV)의 화합물을 아세톤과 같은 용매 중에서 알칼리 금속 탄산염(예를 들면, 탄산 칼륨)의 존재하에 니트로페놀 유도체와 반응시켜 제조할 수 있다.

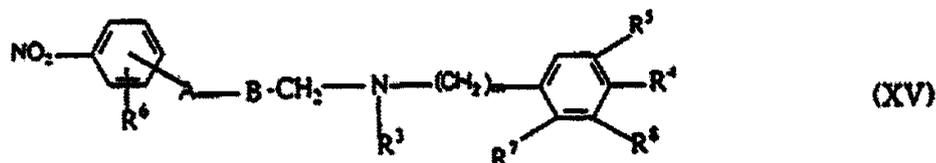
화학식 14



상기 식에서, L은 할로겐(예를 들면, 브롬) 원자를 나타낸다.

A가 산소 또는 황 원자 또는 결합을 나타내는 일반식(III)의 화합물은, 상기한 일반식(VII)의 화합물을 환원시키기는 조건들을 사용하여 하기 일반식(XV)의 화합물을 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

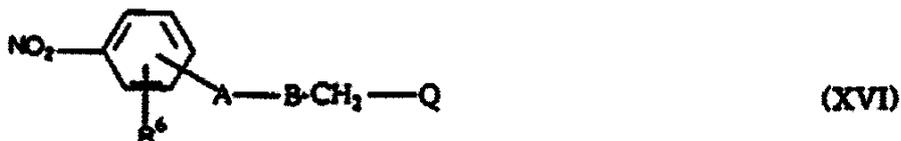
화학식 15



상기 식에서, A는 산소 또는 황 원자 또는 결합이다.

일반식(XV)의 화합물은 하기 일반식(XVI)의 화합물을 상기 방법(B)에 기재된 조건 하에 상기 정의한 바와 같은 일반식(V)의 화합물과 함께 가열함으로써 제조할 수 있다.

화학식 16



상기 식에서, Q는 할로겐(예를 들면, 브롬)원자를 나타내고, A가 산소 또는 황원자 또는 결합이다.

A가 산소 또는 황원자를 나타내는 일반식(XVI)의 화합물은 하기 일반식(XVII)의 화합물을 적절한 염기, 예를 들면 알칼리 금속 탄산염(예, 탄산 칼륨)의 존재하에 식 Q-B-CH₂-Q의 디할로알칸과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 17



상기 식에서, A는 산소 또는 황원자를 나타낸다.

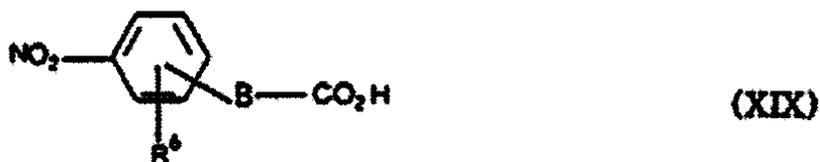
A가 결합을 나타내는 일반식(XVI)의 화합물은 하기 일반식(XVIII)의 화합물을 삼브롬화인과 같은 할로겐화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 18



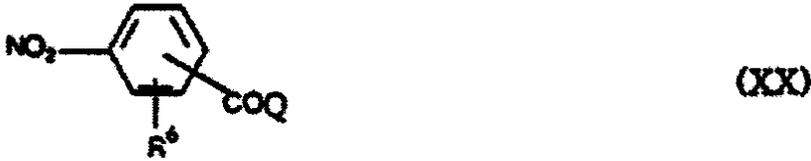
일반식(XVIII)의 화합물은 하기 일반식(XIX)의 화합물을 디보란과 같은 적절한 환원제로 환원시켜 제조할 수 있다.

화학식 19



일반식(XIX)의 화합물은 하기 일반식(XX)의 화합물에 1단계 이상의 연속적인 아른트-아이스테르트(Arndt-Eistert)합성 반응(즉, 디아조메탄과의 반응시킨 후, 예를 들면 산화 및 물로 처리)을 수행하여 제조할 수 있다.

화학식 20



상기 식에서, Q는 할로겐(예를 들면, 염소)원자를 나타낸다.

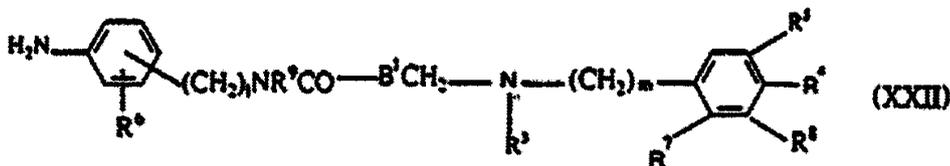
B가 비치한 C₂₋₄알킬렌 사슬을 나타내는 일반식(XIX)의 화합물은 또한 하기 일반식(XIX)의 화합물을 적절한 인 일리드[예를 들면, Ph₃P=CH(CH₂)₃OH]를 사용하여 비티히(Wittig)반응시키고, 이어서 이중 결합을 적절한 환원제, 예를 들면 디보란으로 환원시키고, 1차 알코올을 적절한 산화제, 예를 들면 산화크롬(VI)를 사용하여 카르복실산으로 산화시킴으로써 제조할 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다.

화학식 21



A가 (CH₂)_n NR⁹ 기를 나타내는 일반식(III)의 화합물은 하기 일반식(XXII)의 화합물을 불활성 용매, 예를 들면 에테르(예, 테트라히드로푸란)중 승온에서 적절한 환원제, 예를 들면 수소화리튬알루미늄으로 환원시켜 제조할 수 있다.

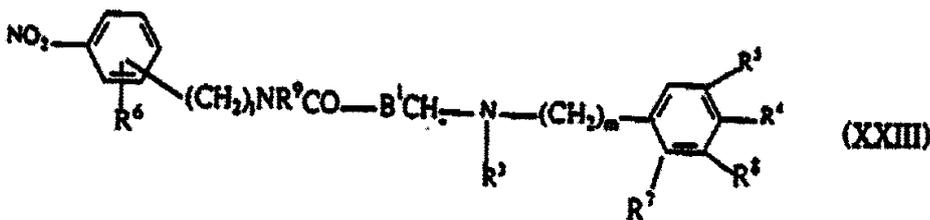
화학식 22



상기 식에서, B¹은 결합 또는 히드록실기에 의하여 임의 치환되는 C₁₋₃알킬렌 사슬이다.

일반식(XXII)의 화합물은 하기 일반식(XXIII)의 화합물을, 예를 들면 일반식(VI)의 화합물의 제조에 대하여 기재한 바와 같은 촉매 수소화에 의해 환원시켜 제조할 수 있다.

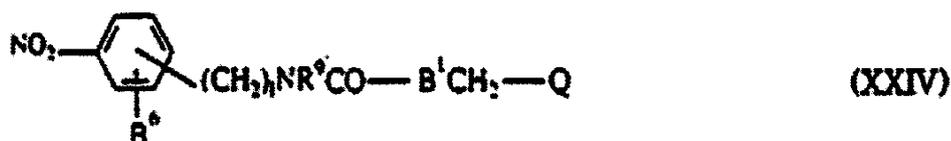
화학식 23



일반식(XXIII)의 화합물은 하기 일반식(XXIV)의 화합물을 상기 방법(B)에서 기재한 조건 하에 이미 정의한

바와 같은 일반식(V)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 24



상기 식에서, Q는 할로겐(예를 들면, 염소)원자를 나타낸다.

일반식(IV)의 화합물은 상기 정의한 바와 같은 일반식(II)의 화합물을, 상기 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물을 반응시키는 방법(A)에 기재된 조건 하에서 하기 일반식(XXV)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

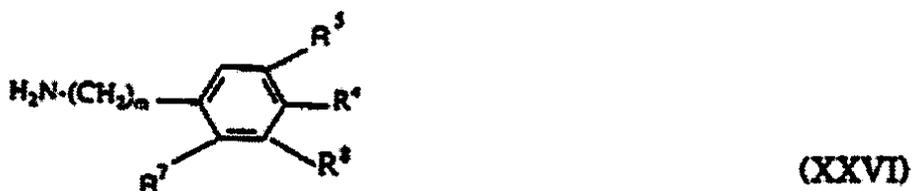
화학식 25



상기 식에서, Q는 할로겐(예를 들면, 브롬)원자를 나타낸다.

R³이 C₁₋₄알킬기를 나타내는 일반식(V)의 화합물은 하기 일반식(XXVI)의 화합물을 벤즈알데히드와 반응시키고, 이어서 할로겐화 C₁₋₄알킬과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 26



생성되는 4급 염을 가수분해시키고, 이어서 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하여 R³가 C₁₋₄알킬기를 나타내는 일반식(V)의 화합물을 얻는다.

상기한 일반적인 방법들은 B가 히드록 치환체를 함유하는 일반식(I)의 화합물을 제공하기 위하여 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 그러나, 전체 과정중의 적당한 단계에서, B가 옥소기를 함유하는 중간체를 환원시켜 B가 히드록실 치환체를 함유하는 목적하는 중간체를 얻는 것이 바람직할 수 있다.

일반식(III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXI) 및 (XXIII)의 중간체는 신규 화합물이고, 본 발명의 또 다른 면을 나타낸다.

일반식(II)의 화합물을 공지되어 있거나 또는 통상적인 방법, 예를 들면 문헌[G.W.Rewcastle and W.A. Denny, in Synth Commun., 1985., 217-222]에 기재된 방법에 의하여 제조할 수 있다.

일반식(V), (IX), (XI), (XIV), (XVII), (XX), (XXI), (XXIV) 및 (XXVI)의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 통상적인 방법에 의하여 제조할 수 있다.

일반식(XXV)의 화합물은 공지되어 있거나 또는 통상적인 방법에 의하여 제조할 수 있다. 따라서, 예를 들면 A가 산소 원자를 나타내는 일반식(XXV)의 화합물은 4-아세트아미도페놀 유도체를 식Q-BCH₂-Q의 디할로알칸과 반응시키고, 이어서, 예를 들면 묽은 염산을 사용하여 산 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

본 발명이 화합물을 염, 예를 들면 생리학적으로 허용되는 염으로 단리하고자 하는 경우에는 유리 염기 형태의 일반식(I)의 화합물을 적절한 산과, 바람직하게는 등량으로, 적절한 용매, 예를 들면 알코올(예를 들면, 에탄올 또는 메탄올), 수성 알코올(예를 들면, 수성 에탄올), 할로겐화 탄화수소(예를 들면, 디클

로로메탄), 에스테르(예를 들면, 에틸 아세테이트) 또는 에테르(예를 들면, 테트라히드로푸란), 또는 2종 이상의 이러한 용매들의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 수행할 수 있다.

생리학적으로 허용되는 염은 또한 통상적인 방법을 사용하여 일반식(1)의 화합물의 다른 생리학적으로 허용되는 염을 포함한, 다른 염으로부터 제조할 수도 있다.

상기 다단계 방법 중에서, 최종 화합물에 요구되는 목적하는 기를 도입하기 위한 다양한 방법들은 기재된 방법과 다른 순서로 수행될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 다단계 방법중 반응의 순서는 물론 사용되는 반응 조건이 최종 화합물 중에서 목적하는 분자내의 기에 영향을 미치지 않도록 선택되어야 한다.

본 발명은 추가로 다음의 중간체 및 실시예에 의하여 예시되나, 어떠한 의미로서나 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 모든 온도는 섭씨 온도로 되어 있다. ¹H NMR 스펙트럼은 달리 언급이 없는 한 CDCl₃ 중의 묽은 용액에 대하여 얻어진 것이다. 용매는 언급된 경우 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 위하여 사용된 실리카겔은 머크(Merck) 60, 230-400메쉬였다. 다음의 약자들이 사용된다. THF-테트라히드로푸란; DMF-디메틸포름아미드.

[중간체]

(a) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(4-니트로페녹시)프로필]이소퀴놀린

DMF 100ml 중의 1-(3-브로모프로폭시)-4-니트로벤젠 10g, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로클로라이드 8.8g 및 탄산칼륨 10.6g의 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 에테르중에서 결정화시켜서 표제 화합물 11.3g을 얻었다.

용점 : 100°C

다음의 화합물들을 중간체 1(a)와 유사한 방식으로 제조하였다:

(b) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(4-니트로페닐)티오]프로필]이소퀴놀린

1-[(3-브로모프로필)티오]-4-니트로벤젠 7.0g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로클로라이드 5.8g을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물 5.3g을 얻고, 계속하여 결정화시켰다.

NMR : d 4.05(6H, s, 2×OCH₃)포함

(c) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[2-(4-니트로페닐)에틸]-이소퀴놀린

1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 10g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 10.9g을 출발물질로 하여 고체로서 표제 화합물 16g을 얻었다.

용점 : 118°C

NMR : d 3.9(6H, s, 2×OCH₃)포함

(d) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[4-(4-니트로페닐)부틸]이소퀴놀린

1-(4-브로모부틸)-4-니트로벤젠 12.5g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로클로라이드 11.1g을 출발물질로 하여 표제 화합물 12.6g을 얻었다. 생성물을 디클로로메탄 : 메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다.

NMR : d 3.85(6H, s, 2×OCH₃) 포함

[중간체 2]

(a) 4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]벤젠아민

에탄올 200ml 중의 중간체 1(a) 16g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 1.6g의 존재하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 14.7g을 얻고, 이 오일을 핵산 중에서 결정화시켰다.

용점 : 100°C

(b) 4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]벤젠아민

중간체 1(b) 5.3g을 실온에서 교반시키면서 메탄올 및 진한 염산 5ml의 혼합물 중에 용해시켰다. 이어서, 철 분말 3.8g을 나누어서 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 1.5시간 동안 가열시켰다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고 얼음 상에 따라 붓고, 수산화나트륨으로 염기성화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 4.35g을 얻었다.

IR : NH₂의 진동수 : 3350cm⁻¹

(c) 4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

중간체 1(c) 14g을 중간체 2(b)의 방법에 따라 환원시켜서 고체로서 표제 화합물 12g을 얻었다.

용점 : 120°C

(d) 4-[4-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)부틸]벤젠아민

중간체 1(d) 8.5g을 중간체 2(a)의 방법에 따라서 환원시켰다. 생성물을 디클로로메탄 : 메탄올(99:1)을

사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 4.3g을 얻고, 이 오일을 고화시켰다.

IR : NH₂의 진동수 : 3350cm⁻¹

[중간체 3]

(a) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[(4-니트로페녹시)아세틸]이소퀴놀린

(4-니트로페녹시)아세트산 50g 및 염화티오닐 150ml의 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 벤젠과 함께 동시 증발시켜 4-니트로페녹시아세틸 글로라이드를 고체로서 얻었다. 아세톤 100ml 중의 이 고체 9.4g의 용액을 아세톤 100ml 중의 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로클로라이드 10g 및 탄산수소나트륨 9g의 교반 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 실온에서 16시간 동안 연속하여 교반시킨 후에 혼합물을 여과시키고 여액을 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 농축시켜 오일로서 표제 화합물 6.6g을 얻었다.

IR : CO의 진동수 : 1650cm⁻¹

다음의 화합물을 중간체 3(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

(b) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(4-니트로페닐)-1-옥소프로필]이소퀴놀린

4-니트로벤젠프로판산 9.75g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 11.6g을 출발물질로 하여 고체로서 표제 화합물 12.3g을 얻었다.

융점 : 134℃

[중간체 4]

(a) 2-[(4-아미노페녹시)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

중간체 3(a) 6.6g을 메탄올 100ml 및 진한 염산 50ml의 혼합물 중 실온에서 교반시키면서 용해시켰다. 이어서 철 분말 5g을 나누어서 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 얼음위로 쏟아넣고 수산화나트륨으로 염기성화시킨 다음 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜서, 오일로서 표제 화합물 4g을 얻었다.

IR : NH₂의 진동수 : 3360cm⁻¹

(b) 2-[3-(4-아미노페닐)-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

에탄올 : 디옥산(5:1)의 혼합물 18ml 중의 중간체 3(b) 12g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 1.2g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 농축시켜서 고체로서 표제 화합물 11g을 얻었다.

IR : NH₂의 진동수 : 3360cm⁻¹

CO의 진동수 : 1650cm⁻¹

[중간체 5]

(a) 4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에톡시]벤젠아민

THF 50ml 중의 중간체 4(a) 4g의 용액을 THF 20ml 중의 수소화리튬알루미늄 1.8g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 3시간동안 가열시켰다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가한 후에 여과하고, THF를 사용하여 세척하고 증발시킨 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 1.5g을 얻었다.

IR : NH₂의 진동수 : 3350cm⁻¹

다음의 화합물을 중간체 5(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

(b) 4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]벤젠아민

중간체 4(b) 11g을 환원시켜서 고체로서 표제 화합물 8.6g을 얻었다.

융점 : 138℃.

[중간체 6]

(a) 1-(3-브로모프로폭시)-3-메톡시-4-니트로벤젠

DMF 30ml 중의 중간체 18 2.4g, 1,3-디브로모프로판 7.5ml 및 탄산칼륨 2.2g을 실온에서 24시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 물로 처리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 유기 추출물을 5%수산화나트륨 용액 및 염수로 세척하고 건조시킨다음 진공 하에서 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 3.5g을 얻었다.

NMR : δ 2.3(2H, m, CH₂), 3.6(2H, t, CH₂Br), 3.8(3H, s, OCH₃), 4.1(2H, t, CH₂O)포함

다음의 혼합물을 중간체 6(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

(b) 1-(3-브로모프로폭시)-3-에틸-4-니트로벤젠

3-에틸-4-니트로페놀 25g 및 1,3-디브로모프로판 83ml를 출발물질로하여 오일로서 표제 화합물 33g을 얻었다.

NMR : d 2.3(2H, m, CH₂), 2.5(3H, s, CH₃), 3.6(2H, t, CH₂Br), 4.1(2H, t, OCH₂)포함

(c) 1-(3-브로소프로폭시)-3-에틸-4-니트로벤젠

3-에틸-4-니트로페놀 및 1,3-디브로프로판을 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 1.23(t, 3H, CH₃-CH₂), 2.2(m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.8(q, 2H, CH₂-CH₃), 3.5(t, 2H, CH₂Br), 4.1(t, 2H, O-CH₂-), 6.6(m, 2H, Ar), 7.8(d, 2H, Ar)포함

[중간체 7]

(a) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(3-메톡시-4-니트로페녹시)프로필]이소퀴놀린

DMF 25ml 중의 중간체 6(a) 0.7g, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 0.4g 및 탄산칼륨 0.36g의 혼합물을 60°C에서 16시간동안 가열시켰다. 혼합물을 여과시키고 여액을 증발시켰다. 잔사를 물로 처리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 농축시킨 다음, 생성된 잔사를 디클로로메탄 : 메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 오일로서 표제 화합물 0.64g을 얻었다.

NMR : d 3.8(9H, 2s, 3×OCH₃)포함

다음의 화합물을 중간체 7(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

(b) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(3-에틸-4-니트로페녹시)프로필]이소퀴놀린

중간체 6(b) 5.7g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 4.0g을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물 5.3g을 얻었다.

NMR : d 2.5(3H, s, CH₃), 3.8(6H, s, 2×OCH₃)

[중간체 8]

(a) 2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]벤젠아민

에탄올 25ml 중의 중간체 7(a) 0.64g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 60g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 용액을 진공 하에서 농축시켜 고체로서 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

NMR : d 3.8(9H, s, 3×OCH₃), 3.0(2H, bs, NH₂)포함

다음의 화합물을 중간체 8(a)와 유사한 방식으로 제조하였다.

(b) 2-에틸-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]벤젠아민

중간체 7(b) 5.3g을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물 4.8g을 얻고, 이 오일을 후속적으로 결정화시켰다.

NMR : d 2.1(3H, s, CH₃), 3.8(6H, s, 2×OCH₃)포함

[중간체 9]

(a) 3-에틸-4-니트로벤젠아세트산

에테르 100ml 중의 3-에틸-4-니트로벤조일 클로라이드 10g을 N-메틸-N-니트로소-p-톨루엔 술폰아미드 30g으로부터 제조된 디아조메탄 용액에 0°C에서 적가시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후에, 진공 하에서 농축시켜서 고체로서 디아조 케톤을 얻었다. 이어서, 디옥산 100ml 중의 디아조 케톤을 질산은 20g 및 묽은 수산화나트륨 100ml로부터 제조한 물 중의 산화은 용액에 적가시켰다. 혼합물을 75-80°C에서 3.5시간동안 교반시키고 여과시켰다. 여액을 물로 희석시키고 질산 용액으로 산성화시키고 생성물을 뜨거운 디이소프로필 에테르로 추출한 후, 염수로 처리하고 진공 하에서 농축시켜 고체로서 표제 화합물 6g을 얻었다.

용점 : 95°C

동일한 방식으로, 다음의 화합물을 얻었다.

(b) 3-메톡시-4-니트로벤젠아세트산

용점 : 130-131°C

3-메톡시-4-니트로벤조일 클로라이드를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

[중간체 10]

에틸 3-(3-히드록시-4-니트로페닐)-2-프로페노에이트

톨루엔 50ml 중의 3-히드록시-4-니트로벤즈알데히드 5g의 용액을 카복시메틸렌트리페닐포스포란 8.96g을 첨가하고 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔사를 시클로헥산 : 에틸아세테이트(6:4)를 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물

6.2g을 얻었다.

용점 : 95°C

[중간체 11]

에틸 3-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-프로페노에이트

DMF 50ml 중의 중간체 10 5.88g의 용액에 탄산칼륨 4.4g 및 요오드화메틸 4ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후에 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 농축시켜서 고체로서 표제 화합물 6.2g을 얻었다.

용점 : 130°C

[중간체 12]

3-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-프로펜산

에탄올 50ml 중의 중간체 11 6.2g의 현탁액에 1N 수산화나트륨 50ml의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 1시간 동안 가열시킨 후에 열을 조각 위에 쏟아 부었다. 1N 염산 60ml의 용액을 첨가하고 침전을 여과 제거하여 고체로서 표제 화합물 4g을 얻었다.

NMR(DMSO-d₆) : d3.95(3H, s, OCH₃)포함

[중간체 13]

3-(3-메톡시-4-니트로페닐)-2-프로펜산

중간체 11 및 12에 기재된 반응과 유사한 반응을 사용하여, 중간체 10 4.0g, 요오드화메틸 4ml 및 탄산칼륨 2.6g을 출발물질로 하여 반응시킨 후 에스테르 관능기를 비누화시켜서 고체로서 표제 화합물 3.1g을 얻었다.

용점 : 272°C

[중간체 14]

(a) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2[3-(3-메톡시-4-니트로페닐)-1-옥소-2-프로페닐]이소퀴놀린

DMF 100ml 중의 중간체 12 4.9g 및 1-히드록시벤조트리아졸 2.95g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀린 5g을 첨가시킨 후에 디시클로헥살카르보디이미드 4.52g을 첨가시키고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 염산에 이어서 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 후에 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 진공 하에서 농축시킨 후, 우선 에틸아세테이트 : 시클로헥산(4:6)에 이어서 에틸아세테이트를 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻고, 이 표제 화합물을 에틸 에세테이트/에테르로부터 결정화시켜서 결정 6.5g을 얻었다.

NMR : d 3.85(6H, s, 2×OCH₃), 3.95(3H, s, OCH₃)포함

다음의 화합물을 중간체 14(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) 2-[3-(3-메톡시-4-니트로페닐)-1-옥소-2-프로페닐]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

중간체 13 3.0g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 2.5g을 출발물질로 하여 고체로서 표제 화합물 5.3g을 얻었다.

용점 : 152°C

(c) 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2[(3-메틸-4-니트로페닐)아세틸]이소퀴놀린

중간체 9(a) 1.8g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀린 1.9g을 출발물질로 하여 표제 화합물 2.8g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1650cm⁻¹

[중간체 15]

(a) 2-[3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

메탄올/에틸아세테이트(1:1) 100ml 중의 중간체 14(a) 6.5g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 0.3g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 진공 하에서 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 6g을 얻었다.

NMR : d 3.8(9H, s, 3×OCH₃)포함

다음의 화합물을 중간체 15(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) 2-[3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

중간체 14(b) 5.3g을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물 4.5g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1640cm⁻¹

NH₂의 진동수 : 3450cm⁻¹

(c) 2-[(4-아미노-3-메틸페닐)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린
중간체 14(c) 2.8g을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물 2.4g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1650cm^{-1}

NH_2 의 진동수 : $3340\text{--}3440\text{cm}^{-1}$

[중간체 16]

(a) 2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)프로필]벤젠아민

THF 30ml 중의 중간체 15(a) 6g의 용액을 THF 50ml 중의 수소화리튬알루미늄 1.84g의 교반 현탁액에 실온에서 적가시키고, 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 물을 조심스럽게 냉각 혼합물에 첨가하고, 이어서 그것을 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 물로 처리한 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에서 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 4.2g을 얻었다.

IR : NH_2 의 진동수 : $3340\text{--}3440\text{cm}^{-1}$

다음의 화합물을 중간체 16(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) 2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)프로필]벤젠아민

중간체 15(b) 4.5g을 출발물질로 하여 표제 화합물 2.5g을 얻었다.

IR : NH_2 의 진동수 : $3340\text{--}3440\text{cm}^{-1}$

(c) 2-메틸-4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

중간체 15(c) 2.4g을 출발물질로 하여 고체로서 표제 화합물 1.7g을 얻었다.

용점 : 105°C

[중간체 17]

3-클로로-4-니트로페놀

아세트산 30ml 중의 진한 질산 10ml를 아세트산 10ml 중의 3-클로로페놀 10g의 냉각 용액에 적가하였다. -5°C 에서 1시간 후에, 혼합물을 얼음 상에 쏟아내고 에테르로 추출한 다음, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이어서, 잔사를 헥산-에틸 아세테이트(85:15)를 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 9g을 얻었다.

용점 : 120°C

[중간체 18]

3-메톡시-4-니트로페놀

메탄올 15ml 중의 중간체 17 4.4g의 용액을 메탄올 60ml 중의 나트륨 5.8g의 용액에 첨가하고, 혼합물을 오토클레이브 중에서 100°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 얼음 상에 쏟아 넣은 다음, 진한 염산을 사용하여 산성화시켰다. 이어서, 메탄올을 진공 하에서 증발시켜서 표제 화합물 3.5g의 결정을 얻었다.

용점 : 142°C

[중간체 19]

1-(2-클로로에톡시)-3-메틸-4-니트로벤젠

물 50ml 중의 3-메틸-4-니트로페놀 10g, 1-브로모-2-클로로에탄 16ml 및 수산화나트륨 2.9g의 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 생성물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 10.81g을 얻었다.

NMR : d 2.5(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.9(t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$) 및 4.3(t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Cl}$)포함

[중간체 20]

(a) 3,4-디메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

3,4-디메톡시벤젠에탄아민 100g을 벤즈알데히드 59g과 혼합시키고, 회전 증발시켜서 오일을 얻었다. 이어서, 요오드화메틸 69ml를 첨가시키고 혼합물을 40°C 에서 48시간 동안 가열시킨 후에 80%에탄올 500ml를 사용하여 3시간 동안 비등시켰다. 에탄올의 1/2의 증발된 후에, 용액을 에테르 1 l로 처리하여 고체를 얻고, 이를 여과시키고 물로 세척한 후, 묽은 수산화나트륨으로 처리하고 에테르로 추출하여 오일로서 표제 화합물 80g을 얻었다. 이를 감압 하에 증류시켰다.

비점 : $92\text{--}95^\circ\text{C}$ (0.1mm)

(b) 3,4-디메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

3,4-디메톡시벤젠에탄아민 100g을 벤즈알데히드 64g과 혼합시키고 회전 증발시켜서 오일을 얻었다. 이어서, 요오드화 메틸 75ml를 첨가하고 혼합물을 40°C 에서 48시간 동안 가열한 후에, 80%에탄올 800ml과 함

게 사용하여 3시간 동안 비등시켰다. 에탄올의 1/2이 증발된 후에, 용액을 에테르 1 l로 처리하여 고체를 얻고, 이것을 여과시키고 에테르로 세척하고 묽은 수산화나트륨으로 처리하고 에테르로 추출시켜서 오일로서 표제 화합물 69g을 얻고, 이것을 감압 하에서 증류시켰다.

비점 : 91°C(0.03mm)

다음의 아민을 중간체 20(a) 및 20(b)와 유사한 방식으로 얻었다.

(c) 4-플루오로-N-메틸벤젠메탄아민

4-플루오로벤젠메탄아민 및 요오드화메틸을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3300cm⁻¹(NH)에서 피크 포함

(d) 4-메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

4-메톡시벤젠메탄아민 및 요오드화메틸을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3310cm⁻¹(NH)에서 피크 포함

(e) 4-메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

4-메톡시벤젠메탄아민 및 요오드화메틸을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3310cm⁻¹(NH)에서 피크 포함

(f) 4-(메틸티오)-N-메틸벤젠메탄아민

4-(메틸티오)벤젠메탄아민 및 요오드화메틸을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3310cm⁻¹(NH)에서 피크 포함

(g) 4-메틸-N-메틸벤젠메탄아민

4-메틸벤젠메탄아민 및 요오드화메틸을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3310cm⁻¹(NH)에서 피크 포함

[중간체 21]

(a) 3,4-디메톡시-N-메틸-N-[3-(3-메틸-4-니트로페녹시)프로필]벤젠메탄아민

DMF 80ml 중의 중간체 6(b)6g, 중간체 20(b) 4g 및 탄산 칼륨 3.3g의 혼합물을 60°C에서 36시간 동안 가 열하였다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 물에 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 이어서, 오일상 잔사를 디클로로메탄/에탄올(99:1)을 사용하여 크로마토그래피하여 오일로서 표제 화합물 4.6g을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, -CH₃), 2.4(s, 3H, N-CH₃) 및 3.8(s, 6H, 2OCH₃)포함

동일한 방식으로 다음의 화합물을 얻었다.

(b) 3,4-디메톡시-N-[3-(3-메톡시-4-니트로페녹시)프로필]-N-메틸-벤젠메탄아민

중간체 6(a) 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N-CH₃) 및 3.85-3.9(2s, 3H-6H, 3O-CH₃)포함

(c) 3,4-디메톡시-N-[3-(3-에틸-4-니트로페녹시)프로필]-N-메틸-벤젠메탄아민

중간체 6(c) 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N-CH₃) 및 3.85-3.9(s, 6h, 2O-CH₃)포함

(d) 3,4-디메톡시-N-메틸-N-[2-(3-메틸-4-니트로페녹시)에틸]벤젠메탄아민

중간체 19 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.3(s, 3H, N-CH₃), 2.5(s, 3H, N-CH₃) 및 3.8(s, 6H, 2-OCH₃)포함

[중간체 22]

(a) N-[3-(4-아미노-3-메틸페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

에탄올 100ml 중의 중간체 21(a) 4.6g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 450mg의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 3.7g을 얻었다.

NMR : d 2.0(s, 3H, CH₃), 2.1(s, 3H, N-CH₃) 및 3.7(s, 6H, 2OCH₃)포함

동일한 방식으로, 다음의 화합물을 얻었다.

(b) N-[3-(4-아미노-3-메틸페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 21(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N-CH₃), 3.85-3.9(s, 3H, OCH₃) 및 3.9(s, 6H, 2OCH₃) 포함

(c) N-[3-(4-아미노-3-메틸페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

중간체 21(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.1(s, 3H, N-CH₃) 및 3.7(s, 6H, 2OCH₃) 포함

(d) N-[2-(4-아미노-3-메틸페녹시)에틸]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

중간체 21(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.0(s, 3H, N-CH₃), 2.2(s, 3H, N-CH₃) 및 3.8(s, 6H, 2OCH₃) 포함

[중간체 23]

디에틸(3-메틸-4-니트로벤질)말로네이트

에탄올 30ml 중의 Na 1.35g으로부터 제조된 소듐 에탄올레이트 용액에, 디에틸 말로네이트 9.2ml를 첨가하고 이어서 브롬화 3-메틸-4-니트로-벤질 13.4g을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분, 환류 하에서 30분 교반시킨 후에 농축시켰다. 잔사를 물 및 헥산으로 처리하고, 침전물을 여과시키고, 여액을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 4g을 얻었다.

NMR : d 1.15(t, 6H, 2×CH₃-CH₂), 2.5(s, 3H, CH₃-Ar), 3.16(s, 2H, CH₂-Ar), 4.0(q, 4H, 2×CH₂-CH₃), 7.0(m, 2H, Ar), 7.7(d, 1H, Ar).

[중간체 24]

3-(3-메틸-4-니트로페닐)프로피온산

중간체 23 4g을 물 중의 수산화칼륨 3.1g의 용액에 적가하고, 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반시키고 물로 희석한 다음, 디에틸에테르로 세척한 후에 희석된 염산 용액으로 산성화시켰다. 디에틸에테르로 추출 및 농축시킨 후에, 농축 물을 130°C에서 3시간 동안 가열시켜서 황색 고체로서 표제 화합물 2.3g을 얻었다.

NMR(CDCl₃) : d 2.5(s, 3H, CH₃) 및 2.9(m, 4H, 2CH₂) 포함

[중간체 25]

(a) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-메틸-4-니트로벤젠에탄아미드

DMF 35ml 중의 중간체 9(a) 2g 및 1-히드록시벤조트리아졸 1.6g의 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 20(b) 1.9g을 가하고, 이어서 디시클로헥실카르보디이미드 2.1g을 가한 후, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 건조 유기 추출물을 증발시키고 잔사를 디클로로메탄/메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 1.7g을 얻었다.

IR : 1640cm⁻¹(CO)에서 신호 포함

동일한 방식으로, 다음의 화합물을 얻었다.

(b) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-메톡시-4-니트로벤젠에탄아미드

중간체 9(b) 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1645cm⁻¹(CO)에서 신호 포함

(c) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-메틸-4-니트로벤젠에탄아미드

중간체 24 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

NMR(CDCl₃) : d 2.5(s, 3H, -CH₃), 2.9(s, 3H, N-CH₃) 및 3.8(s, 6H, 2OCH₃) 포함

[중간체 26]

(a) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

에탄올 60ml 중의 중간체 25(a) 1.7g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 0.25g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 1.4g을 얻었다.

IR : 3450-3350cm⁻¹(NH₂) 및 1630cm⁻¹(CO)에서 신호 포함

동일한 방식으로, 다음의 화합물을 얻었다.

(b) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

중간체 25(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3450-3350 cm^{-1} (NH_2) 및 1625 cm^{-1} (C=O)에서 신호 포함

(c) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-벤젠프로판아미드

중간체 25(c)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.1(3H, s, CH_3), 2.75(3H, s, N- CH_3) 및 3.8(6H, s, 2O CH_3) 포함

[중간체 27]

(a) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

THF 50ml 중의 중간체 26(a) 1.4g의 용액을 THF 30ml 중의 수소화리튬알루미늄 0.7g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열시켰다. 물을 조심스럽게 냉각 혼합물에 가한 후에, 이어서 셀라이트 패드 상에서 여과시키고, THF로 세척하고, 증발시킨 다음 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 1g을 얻었다.

IR : 3450-3350 cm^{-1} (NH_2)에서 신호 포함

동일한 방식으로, 다음의 화합물을 얻었다.

(b) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

중간체 26(b)를 출발물질로 하여, 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3455-3345(NH_2) cm^{-1} 에서 신호 포함

(c) 4-아미노-3-메틸-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-벤젠프로판아미드

중간체 26(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.0(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.1(3H, s, N- CH_3) 및 3.8(6H, s, 2O CH_3) 포함

[중간체 28]

N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-메톡시-4-니트로벤젠-2-프로판아미드

DMF 100ml 중의 중간체 12 3g 및 1-히드록시벤조트리아졸 1.95g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 중간체 20(b) 2.5g을 가하고, 이어서 디시클헥실카르보디이미드 2.95g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고, 묽은 염산 용액으로 처리한 후에, 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 4.4g을 얻었다.

NMR : d 2.9(3H, s, N- CH_3), 3.85(3H, s, O CH_3) 및 3.9(6H, s, 2O CH_3)

[중간체 29]

4-아미노-3-메톡시-N-[(3,4)-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠프로판아미드

메탄올/에틸 아세테이트(1:1) 100ml 중의 중간체 28 8.4g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 0.3g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 7.3g을 얻었다.

IR: 3450-3350 cm^{-1} (NH_2) 및 1635 cm^{-1} (C=O)에서 신호 포함

[중간체 30]

4-아미노-3-메톡시-N-[(3,4)-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠프로판아민

테트라히드로푸란 100ml 중의 중간체 29 7.32g의 용액을 테트라히드로푸란 100ml 중의 수소화리튬알루미늄 2.3g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 물 20ml를 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이를 셀라이트 패드 상에서 여과한 다음 디에틸에테르로 세척하고 농축시켜 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 증발시킨 다음, 생성물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 2.5g을 얻었다.

IR : 3440-3340 cm^{-1} (NH_2)에서 신호 포함

[중간체 31]

(a) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠부탄산 31g 및 염화티오닐 200ml의 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고 벤젠과 함께 증발시켜 오일을 얻었다. 이 오일을 아세톤 100ml 중의 용해시키고 아세톤 150ml 중의 중간체 20(b) 28.6g 및 탄산수소나트륨 35g의 교반 혼합물에 실온에서 적가하였다. 4시간 동안 계속 교반시키고, 이어서 혼합물을 여과한 다음, 여액을 농축시켰다. 잔사를 물중에 쏟아 넣고, 이어서 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 41.5g을 얻었다. 에탄올로부터 재결정화 시켜서 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 90℃

(b) N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠아세트산 22g 및 염화티오닐 200ml의 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시킨 후에 벤젠과 함께 증발시켜 오일을 얻었다. 이 오일을 아세톤 100ml 중에 용해시키고, 아세톤 100ml 중의 중간체 20(b) 22g 및 탄산수소나트륨 15.3g의 교반 혼합물에 실온에서 적가하였다. 연속하여 6시간 동안 교반시키고, 이어서 혼합물을 여과하여 여액을 농축시켰다. 잔사를 물 중에 쏟아붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 우선 묽은 수산화나트륨 용액으로 세척한 후에 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 오일로서 표제 화합물 22.3g을 얻었다.

IR: 1650 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

다음의 아미드를 중간체 31(a) 및 31(b)와 유사한 방식으로 얻었다.

(c) N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠부탄산 및 중간체 20(a)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(d) N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠프로판산 및 중간체 20(a)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(e) N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠아세트산 및 중간체 20(a)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(f) N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠프로판산 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(g) N-[(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠프로판산 및 중간체 20(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(h) N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠부탄산 및 중간체 20(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(i) N-[(4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠부탄산 및 중간체 20(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(j) N-[(4-메틸티오)페닐]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠아세트산 및 중간체 20(f)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(k) N-[2-(4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠펜탄산 및 중간체 20(e)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

(l) N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-4-니트로벤젠부탄아미드

4-니트로벤젠부탄산 및 중간체 20(b)를 출발물질로하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650 cm^{-1} (CO)에서 피크 포함

[중간체 32]

(a) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(a) 40g을 메탄올 300ml 및 진한 염산 160ml의 혼합물 중에 실온에서 교반시키면서 용해시켰다. 이어서 철 분말 21g을 서서히 가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 증발시키고 수산화나트륨 용액으로 염기성화 시켰다. 에틸 아세테이트 1 l를 가하고, 혼합물을 여과

시켰다. 유기층을 물로 세척하고 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 30g을 얻었다.

IR : 1630cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(b) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

중간체 31(b) 22g을 메탄올 300ml 및 진한 염산 150ml의 혼합물 중에 실온에서 교반시키면서 용해시켰다. 이어서, 철 분말 18g을 천천히 가하고 반응 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 증발시키고, 수산화나트륨 용액으로 염기성화 시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 14g을 얻었다.

IR : 1620cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3450\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

다음의 화합물을 중간체 32(a) 및 32(b)와 유사한 방식으로 얻었다.

(c) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1630cm^{-1} (C=O) 및 $3330\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(d) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1630cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(e) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640cm^{-1} (C=O) 및 $3330\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(f) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠프로판아미드

중간체 31(f)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3440\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(g) 4-아미노-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(g)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650cm^{-1} (C=O) 및 $3330\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(h) 4-아미노-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(h)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(i) 4-아미노-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(i)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(j) 4-아미노-N-[[4-(메틸티오)페닐]메틸]-N-메틸벤젠부탄아미드

중간체 31(j)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1640cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(k) 4-아미노-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠에탄아미드

중간체 31(k)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1635cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3440\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

(l) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠펜탄아미드

중간체 31(l)을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1630cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH_2)에서 피크 포함

[중간체 33]

(a) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠부탄아민

THF 150ml 중의 중간체 32(a) 30g의 용액을 THF 150ml 중의 수산화리튬 알루미늄 10g의 교반 현탁액에 실

온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이를 여과한 다음, THF를 세척하고 증발시킨 후 에테르로 추출하였다. 혼합 에테르성 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 9.5g을 얻었다.

IR : 3370-3440 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(b) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아민

THF 100ml 중의 중간체 32(b) 14g의 용액을 THF 100ml 중의 수소화리튬 알루미늄 8g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가한 후에, 이를 여과한 다음, THF를 사용하여 세척하고 증발시킨 다음 에테르로 추출하였다. 혼합 에테르성 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 9.5g을 얻었다.

IR : 3360-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

다음의 화합물을 중간체 33(a) 및 33(b)와 유사한 방식으로 얻었다.

(c) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아민

중간체 32(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(d) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠프로판아민

중간체 32(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3460 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(e) 4-아미노-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠에탄아민

중간체 32(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(f) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠프로판아민

중간체 32(f)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3440 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(g) 4-아미노-N-[(4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠프로판아민

중간체 32(g)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(h) 4-아미노-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아민

중간체 32(h)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3380-3460 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(i) 4-아미노-N-[(4-플루오로페닐)에틸]-N-메틸벤젠부탄아민

중간체 32(i)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3350-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(j) 4-아미노-N-[[4-메틸티오)페닐]에틸]-N-메틸벤젠부탄아민

중간체 32(j)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3350-3430 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(k) 4-아미노-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠에탄아민

중간체 32(k)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3440 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

(l) 4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸벤젠펜탄아민

중간체 32(l)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3440 cm^{-1} (NH_2)에서 피크 포함

[중간체 34]

(a) N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 51g 및 염화티오닐의 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 이어서 벤젠과 함께 증발시켜서 고체를 얻었다. 이 고체를 아세톤 250ml 중에 용해시키고 아세톤 250ml 중의 중간체 20(a) 50g 및 탄산수소나트륨 22g의 교반 혼합물에 실온에서 적가하였다. 4시간 동안 계속 교반시킨 후에 혼합물을 여과하여 여액을 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 우선 묽은 수산화나트륨으로 세척한 후에, 물로 세척하고 건조시키고 농축시켰다. 에탄올로부터 재결정화시켜서 표제 화합물 82g을 얻었다.

용점 : 121°C.

다음의 화합물들을 중간체 34(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 130°C.

(c) N-메틸-2-(4-니트로페녹시)-N-(페닐메틸)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 N-메틸벤젠메탄아민을 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 98°C.

(d) N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸-2-(4-니트로페닐티오)아세트아미드

(4-니트로페닐티오)아세트산 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 3.0(3H, s, N-CH₃) 및 3.8(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함

(e) N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 중간체 20(e)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 107°C.

(f) N-[(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 중간체 20(d)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 120°C.

(g) N-메틸-N-[(4-메틸페닐)에틸]-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 중간체 20(g)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 126°C.

(h) N-메틸-N-[[4-(메틸티오)페닐]에틸]-2-(4-니트로페녹시)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 중간체 20(f)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 122°C.

(i) N-에틸-2-(4-니트로페녹시)-N-(페닐메틸)아세트아미드

(4-니트로페녹시)아세트산 및 N-에틸벤젠메탄아민을 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1665cm⁻¹(C=O)에서 피크 포함.

[중간체 35]

(a) 2-(4-아미노페녹시)-N-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸아세트아미드

에탄올 350ml 중의 중간체 34(a) 37.5g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 3.5g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 34g을 얻었다.

IR : 1650cm⁻¹(C=O) 및 3340-3400cm⁻¹(NH₂)에서 피크 포함.

다음의 화합물들을 중간체 35(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) 2-(4-아미노페녹시)-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-N-메틸아세트아미드

중간체 34(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650cm⁻¹(C=O) 및 3340-3400cm⁻¹에서 피크 포함

(c) 2-(4-아미노페녹시)-N-메틸-N-(페닐메틸)아세트아미드

중간체 34(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1660cm⁻¹(C=O) 및 3300-3420cm⁻¹에서 피크 포함

(d) 2-(4-아미노페닐티오)-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸아세트아미드
중간체 34(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1645cm^{-1} (C=O) 및 3350cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함

(e) 2-(4-아미노페녹시)-N-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-N-메틸아세트아미드
중간체 34(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1630cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(f) 2-(4-아미노페녹시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]-N-메틸아세트아미드
중간체 34(f)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(g) 2-(4-아미노페녹시)-N-메틸-N-[(4-메틸페닐)메틸]아세트아미드
중간체 34(g)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(h) 2-(4-아미노페녹시)-N-메틸-N-[[4-(메틸티오)페닐]메틸]아세트아미드
중간체 34(h)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1660cm^{-1} (C=O) 및 $3340\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(i) 2-(4-아미노페녹시)-N-에틸-N-(페닐메틸)아세트아미드
중간체 34(i)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 1650cm^{-1} (C=O) 및 $3350\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

[중간체 36]

(a) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

THF 200ml 중의 중간체 35(a) 20g의 용액을 THF 100ml 중의 수소화리튬 알루미늄의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이를 여과하고, THF를 사용하여 세척한 다음 증발시키고 에테르로 추출하였다. 혼합 에테르성 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 11g을 얻었다.

IR : $3350\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

다음의 화합물을 중간체 36(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민
중간체 35(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : $3360\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함.

(c) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-N-메틸벤젠메탄아민
중간체 35(c)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : $3330\text{--}3420\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(d) N-[2-(4-아미노페닐티오)에틸]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민
중간체 35(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : δ 2.30(3H, s, N-CH₃) 및 3.85(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함

(e) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-4-메톡시-N-메틸벤젠메탄아민
중간체 35(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: $3340\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(f) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-4-메톡시-N-메틸벤젠메탄아민
중간체 35(f)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: $3350\text{--}3430\text{cm}^{-1}$ (NH₂)에서 피크 포함

(g) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-4-메틸-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 35(g)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: 3350-3430 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함

(h) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-4-메틸-(메틸티오)벤젠메탄아민

중간체 35(h)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: 3350-3420 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함

(i) N-[2-(4-아미노페녹시)에틸]-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 35(i)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR: 3360-3430 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함

[중간체 37]

(a) 3,4-디메톡시-N-메틸-N-[3-(4-니트로페녹시)프로필]벤젠메탄아민

1-(3-브로모프로폭시)-4-니트로벤젠 18.7g 및 중간체 20(a) 14.1g의 혼합물을 140°C에서 30분 동안 가열한 후에 물로 희석하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기층을 물로 세척하고 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올(95:5)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 18g을 얻었다.

NMR : d 2.38(3H, s, N-CH₃).

다음의 화합물을 중간체 37(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) 4-메톡시-N-메틸-N[3-(4-니트로페녹시)프로필]벤젠메탄아민

1-(3-브로모프로폭시)-4-니트로벤젠 및 중간체 20(e)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.40(3H, s, N-CH₃)에서 신호 포함

(c) 3,4-디메톡시-N-메틸-N-[3-(4-니트로페녹시)프로필]벤젠메탄아민

1-(3-브로모프로폭시)-4-니트로벤젠 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.40(3H, s, N-CH₃)에서 신호 포함

(d) 3,4-디메톡시-N-메틸-N-[3-[(4-니트로페닐)티오]프로필]벤젠메탄아민

1-[(3-브로모프로필)티오]-4-니트로벤젠 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.40(3H, s, N-CH₃)에서 신호 포함

[중간체 38]

(a) N-[3-(4-아미노페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

에탄올 200ml 중의 중간체 37(a) 18g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 1g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 용액을 농축시켜 오일로서 표제 화합물 15g을 얻었다.

IR : 3300-3370 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함.

다음의 화합물을 중간체 38(a)와 유사한 방식으로 얻었다.

(b) N-[3-(4-아미노페녹시)프로필]-4-메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 37(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3350-3430 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함.

(c) N-[3-(4-아미노페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 37(c)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3360-3430 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함.

(d) N-[3-[(4-아미노페닐)티오]프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

중간체 37(d)를 출발물질로 하여 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

IR : 3370-3450 cm^{-1} (NH₂)에서 피크 포함.

[중간체 39]

9, 10-디히드로-2-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복실산

(i) 2-[(2-카르복실페닐)아미노]-5-(메틸티오)벤조산

2-(2-메톡시에톡시)에탄올 100ml 중의 2-클로로-5-(메틸티오)벤조산 10g, 안트라닐산 7g, 탄산칼륨 14g 및 구리 1g의 혼합물을 180°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 물 400ml를 가하고, 촉매를 여과 제거하였다. 여액을 묽은 염산으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과해내고 물을 세척한 다음, 건조시키고 메탄올로부터 결정화시켜 결정으로서 표제 화합물 4.5g을 얻었다.

IR: 3300cm^{-1} (NH) 및 1700cm^{-1} (CO₂H)에서 피크 포함.

(ii) 9, 10-디히드로-2-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복실산

옥시염화인 6ml 중의 상기(i)의 생성물 2g을 1시간 동안 환류 하에 가열하였다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각시키고, 물 15ml를 천천히 가하였다. 이어서, 혼합물을 100°C에서 10분 동안 가열한 후에 얼음 조각 위에 쏟아 넣었다. 생성된 침전물을 여과해내고, 물로 세척하고 메탄올로부터 결정화시켜서 표제 화합물 1.6g을 얻었다.

IR: 1690cm^{-1} (CO₂H) 및 1620cm^{-1} (C=O)에서 피크 포함.

[중간체 40]

N-[4-(3-브로모프로폭시)-페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

(i) N-[4-(3-브로모프로폭시)페닐]아세트아미드

DMF 200ml 중의 N-(4-히드록시페닐)아세트아미드 10g 및 탄산칼륨 11g의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 1,3-디브로모프로판 35ml를 가하고, 계속하여 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 우선 묽은 수산화나트륨으로 세척한 후에 물로 세척하고 건조시키고 농축시켜서 고체를 얻고, 이를 헥산으로 연마하여 표제 화합물 14g을 얻었다.

용점: 120°C

(ii) 4-(3-브로모프로폭시)벤젠아민

상기(i)의 생성물 13g 및 5N 염산 200ml의 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에 혼합물을 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 7g을 얻었다.

IR: $3360\text{--}3450\text{cm}^{-1}$ (NH)에서 피크 포함.

(iii) N-[4-(3-브로모프로폭시)페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 50ml 중의 9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.5g 및 1-히드록시벤조트리아졸 1.1g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 상기(ii)의 생성물 1.5g을 첨가한 후에 디스클로헥실카르보디이미드 1.3g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 물로 처리한 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 농축시켜서 표제 화합물 0.5g을 얻고, 이 표제 화합물을 아세트니트릴로부터 재결정화시켰다.

용점: 126°C

[중간체 41]

N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-4-니트로페닐아미노카르보닐메탄아민

DMF 50ml 중의 중간체 20(b) 2.8g, 중간체 56 3g 및 탄산칼륨 2.3g의 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 증발시키고 디클로로메탄으로 추출한 후, 물로 세척하고 건조시킨 다음 농축시켜 고체를 얻고, 이 고체를 디에틸에테르로부터 재결정화시켜서 표제 화합물 3.7g을 얻었다.

용점: 120°C

[중간체 42]

N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-4-아미노페닐아미노카르보닐메탄아민

에탄올 100ml 중의 중간체 41 3.6g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 500mg의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과시켜 제거하고 여액을 농축시켜서 표제 화합물 3.5g을 얻었다.

NMR: δ 2.5(3H, s, N-CH₃); 3.8(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함.

[중간체 43]

N-[2-(4-아미노페닐아미노)에틸]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

THF 50ml 중의 중간체 42 3.5g의 용액을 THF 30ml 중의 수소화리튬 알루미늄의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고, 혼합물을 환류 하에 48시간 동안 가열하였다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 첨가한 후에 이를 셀라이트 패드 상에서 여과시켰다. 여액을 증발 건조시키고, 디클로로메탄-메탄올을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 잔존 잔사로부터 표제 화합물 1.4g을 얻었다.

NMR: δ 2.15(3H, s, N-CH₃); 2.5 및 3(4H, 2t, -CH₂-CH₂); 3.7(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함.

[중간체 44]

9,10-디히드로-5,7-디메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산

2,3-부탄디올 20ml 중의 2-요오드 이소프탈산 5.8g, 2,4-디메톡시-아닐린 4.3g 및 염화구리 1g의 혼합물을 120°C로 가열하였다. 대부분의 톨루엔이 증발 제거된 후에, N-에틸모르폴린 10ml를 가하고 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시키고 2N 탄산칼륨을 사용하여 희석시킨 후에, 용액을 셀라이트 상에서 여과시켰다. 여액을 2N 염산을 사용하여 산성화시키고 녹색 침전물을 여과시켜 제거하였다.

생성물 4g을 120°C에서 1.5시간 동안 폴리인산 50g 중에서 가열하여 표제 화합물을 얻고, 이를 물로 침전시켜 고체로서 1.5g을 회수하고 1N 수산화나트륨 중에 용해시키고 아세트산(pH4)으로 재침전시켜 정제하였다.

$C_{16}H_{13}NO_5$, 0.5 H_2O 에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	62.3	4.6	4.5
실측치(%)	62.1	4.6	4.3

다음의 산을 중간체 44와 유사한 방식으로 얻었다.

[중간체 45]

9,10-디히드로-6,7,8-트리메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산

3,4,5-트리메톡시아닐린 3.8g 및 2-요오드 이소프탈산 5g을 출발물질로 하여 표제 화합물 1.5g을 얻었다.

IR : 1620cm^{-1} (CO)에서 피크 포함.

[중간체 46]

3-(2-브로모에틸)니트로벤젠

삼브롬화인 0.94ml를 0°C에서 무수 디에틸 에테르 30ml 중의 3-니트로펜에틸 알코올 5g의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 탄산칼륨 용액으로 처리한 다음, 물로 처리하였다. 유기층을 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 4.51g을 얻었다.

NMR : d 3.25(m, 2H, CH_2 -Ph) 및 3.55(m, 2H, CH_2 -Br) 포함

[중간체 47]

(a) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-니트로벤젠에탄아민

DMF 50ml 중의 중간체 46 2.2g, 중간체 20(b) 1.71g 및 탄산칼륨 1.58g의 혼합물을 60°C에서 36시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과시키고 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기추출물을 건조시키고 농축시킨 다음 염화메틸렌/메탄올(99:1)로 용출시키는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 1g을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N- CH_3) 및 3.7(s, 6H, $2 \times OCH_3$) 포함

동일한 방식으로 다음의 화합물을 얻었다.

(b) N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-(3-니트로페녹시)프로판아민

3-(3-브로모프로폭시)니트로벤젠 및 중간체 20(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N- CH_3) 및 3.35(s, 2H, N- CH_2 -Ph) 및 3.8(s, 6H, $2 \times OCH_3$)

[중간체 48]

(a) 3-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠에탄아민

에탄올 50ml 중의 중간체 47(a) 1g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.15g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 0.18g을 얻었다.

NMR : d 2.25(s, 3H, N- CH_3), 3.4(s, 2H, NH_2) 및 3.8(s, 6H, $2 \times OCH_3$).

동일한 방식으로 다음의 화합물을 얻었다.

(b) N-[3-(3-아미노페녹시)프로필]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

중간체 47(b)를 출발물질로 하여 표제 화합물을 얻었다.

NMR : d 2.2(s, 3H, N- CH_3), 2.7(s, 2H, NH_2), 3.4(s, 2H, N- CH_2 -Ph) 및 3.7(s, 6H, $2 \times OCH_3$)

[중간체 49]

N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸-3-(3-니트로페닐)-2-프로판아미드

DMF 100ml 중의 3-니트로신남산 10g 및 1-히드록시벤조트리아졸 8.26g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 중간체 20(b) 9.2g을 첨가하고, 이어서 디시클로헥살카르보디이미드 10.63g을 첨가하였다. 혼

합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 염산 용액으로 처리한 후에 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 농축시켜서 표제 화합물 15.63g을 얻었다.

NMR : d 3.1(s, 3H, N-CH₃) 및 3.75(s, 6H, 2×OCH₃)

[중간체 50]

3-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠프로판아미드

에탄올 100ml 중의 중간체 49 10g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 1g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 염화메틸렌/메탄올(98:2)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 5.56g을 얻었다.

NMR : d 2.7(s, 2H, N-CH₃) 및 3.65(s, 6H, 2×OCH₃)

[중간체 51]

3-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N-메틸벤젠프로판아민

THF 100ml 중의 중간체 50 5g의 용액을 THF 80ml 중의 수소화리튬 알루미늄 2.31g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하고 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열하였다. 물 20ml를 냉각 혼합물에 조심스럽게 가한 후에 여과시켰다. 여액을 농축시키고 물로 처리한 다음, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 증발시킨 다음 생성물을 염화메틸렌/메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 2.46g을 얻었다.

NMR : d 2.1(s, 3H, N-CH₃), 3.35(s, 2H, N-CH₂-Ph) 및 3.7(s, 6H, 2×OCH₃) 포함

[중간체 52]

4-(3-메톡시-4-니트로페닐)-3-부텐-1올

헥산 16.5ml 중의 1.6M n-부틸리튬 용액 존재 하에 3-메톡시-4-니트로벤즈알데히드 (1) 2g과 브롬화 3-히드록시프로필트리페닐포스포늄 (2) 5.3g 사이의 THF 300ml 중의 비티히(Wittig) 반응에서 오일로서 표제 화합물 2.6g을 얻었다.

NMR : d 3.4(2H, t, CH₂OH); 3.6(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

(1) CA 113(19) : 171567w

(2) 핸드(A. R. Hands) 및 메르서(A. J. H. Mercer), J. Chem. Soc. (c), (1968) 2448.

[중간체 53]

4-(4-브로모-1-부테닐)-2-메톡시-1-니트로벤젠

삼브로화인 0.33ml를 무수 디에틸에테르 10ml 중의 중간체 52 2.6g의 용액에 0°C에서 적가시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후에 1M 탄산칼륨 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에 농축시켜서 황색 오일로서 표제 화합물 3.3g을 얻었다.

NMR : d 3.35(2H, t, CH₂-Br); 3.8(3H, s, O-CH₃)에서 신호 포함.

[중간체 54]

N-[4-(3-메톡시-4-니트로페닐)-3-부테닐]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

DMF 20ml 중의 중간체 53 3.3g, 중간체 20(b) 2.5g 및 탄산칼륨 1.9g의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음, 여과시키고 증발시켰다. 이어서, 오일상 잔사를 디클로로메탄/메탄올(95:5)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 3.4g을 얻었다.

NMR : d 2.1(3H, s, N-CH₃); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 3.8(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 55]

4-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3-메톡시-N-메틸벤젠부탄아민

에탄올 50ml 및 에틸 아세테이트 20ml의 혼합물 중의 중간체 54 1.2g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.1g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 1g을 얻었다.

NMR : d 2.1(3H, s, N-CH₃); 3.65(3H, s, O-CH₃); 3.7(6H, s, 2×OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 56]

2-클로로-N-(4-니트로페닐)아세트아미드

염화 클로로아세틸 11ml를 0°C에서 유지시킨 DMF 100ml 중의 탄산 칼륨 18.8g 및 4-니트로아닐린 15g의 교반 혼합물에 적가시켰다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 방치시키고, 부서진 얼음 조각 상에 쏟아 넣었다. 황색 고체를 회수하여 10%이소프로필 알코올을 함유하는 톨루엔으로부터 결정화시켜서 표제 화합물

10g을 얻었다.

용점 : 180℃

NMR : d 4.1(2H, s, COCH₂C1); 7.4-8.1(4H, m, 방향족); 10.3(1H, 6s, NH)에서 신호 포함

[중간체 57]

3,4-디히드로-6,7-디메톡시-N-(4-니트로페닐)-2-(1H)-이소퀴놀린아세트아미드

DMF 중의 중간체 56 10.3g, 탄산칼륨 8g 및 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 9.3g의 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 얼음 상에 쏟아 붓고, 불용성 물질을 회수하여 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 173-178℃

NMR : d 2.8(4H, s, 2×CH₂); 3.2(2H, s, COCH₂-N); 3.7(2H, s, N-CH₂-Ph); 3.7(6H, m, 2×OCH₃); 6.2-8.15(6H, m, 방향족); 9.3(1H, bs, NHCO)에서 신호 포함

[중간체 58]

N-(4-아미노페닐)-3,4-디히드로-6,7-디메톡시-2-(1H)-이소퀴놀린아세트아미드

에탄올 200ml 중 중간체 57 15g 및 10% 탄소상 팔라듐 1g의 현탁액을 수소의 약간 과압 하에 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 촉매를 여과 제거하고 디클로로메탄/메탄올(9:1)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 농축시킨 후, 결정성 잔사를 에탄올로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 10.6g을 얻었다.

용점 : 185℃

NMR : d 2.8(4H, s, 2×CH₂); 3.15(2H, s, CO-CH₂-N); 3.6(2H, s, Ph-CH₂-N); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 6.15-7.3(6H, m, 방향족); 8.65(1H, bs, CONH)

[중간체 59]

N-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]-1, 4-벤젠디아민

1M 테트라히드로푸란 35.4ml 중의 보란 용액을 THF 150ml 중의 중간체 58 2g의 교반 용액에 가하였다. 환류시킨지 4시간 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고, 진한 염산으로 처리하여 염산 중의 최대 3N 용액을 제조한 후에, 15분 동안 다시 환류시켰다. 10N 수산화나트륨을 가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 농축시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 톨루엔/이소프로필아민(95:5)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 1.2g을 얻었다.

NMR : d 2.6(4H, bs, Ph-CH₂-CH₂-N); 3.45(4H, s, CH₂-HNPh 및 PhCH₂-N); 3.6(6H, s, 2×OCH₃); 6.3(6H, s, 방향족)

[중간체 60]

4-[2-(2,3-디히드로-5,6-디메톡시-1H-이소인돌-2-일)에틸]벤젠아민

4,5-비스클로로메틸 베라트를 2.35g[우드(S.H. Wood), 페니(M.A. Peny) 및 퉁(C.C.Tung), J.A.C.S. (1950), 72, 2989-2991]을 50% 수산화나트륨 수용액 5ml, 톨루엔 25ml, 4-아미노페닐에틸아민 1.5g 및 알리콰트(Aliquat)0.2g의 교반 현탁액에 실온에서 가하였다. 불균질 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 물 중에 쏟아넣고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 염화메틸렌/메탄올(95:5)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물 0.6g을 얻었다.

용점 : 150℃

NMR : d 2.7(4H, m, Ph-CH₂-CH₂-N); 4.6(2H, bs, NH₂); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 3.8(4H, s, 2×N-CH₂Ph); 6.2-7.0(6H, m, 방향족)에서 신호 포함

[중간체 61]

1-(4-니트로페닐)-2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에타는 히드로브로마이드

에탄올 150ml 및 염화메틸렌 150ml의 혼합물 중의 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 15.63g 및 2-브로모-4'-니트로아세트페논 16.47g의 용액을 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 황색 결정이 나타났다. 이것들을 여과시켜 수거하고 진공 하에 건조시켜서 표제 화합물 9.4g을 얻었다.

용점 : 216℃

NMR(D₂O-DMSO); d 3.6(6H, s, 2×OCH₃); 4.2(2H, s, N-CH₂-Ph); 4.95(2H, s, CO-CH₂-N); 6.6(2H, 방향족 이소퀴놀린); 8(4H, m, 방향족).

[중간체 62]

3,4-디히드로-6,7-디메톡시-a-(4-니트로페닐)-2-(1H)-이소퀴놀린에탄올

메탄올 600ml 중의 중간체 61 9.4g의 현탁액에 수소화붕소나트륨 2.44g을 나누어서 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 200ml로 희석시키고 여과시킨 다음, 진공 하에서 증발시켰다.

다. 잔사를 염화메틸렌으로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에서 증발시킨 후, 에탄올로부터 결정화시켜 표제 화합물 1.15g을 얻었다.

용점 : 130℃

NMR : d 2.4-3.1(6H, m, 3×CH₂); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 4.2(1H, bs, OH); 4.8(1H, m, H-C-OH); 6.1-8.1(6H, m, 방향족)

[중간체 63]

a-(4-아미노페닐)-3,4-디히드로-6,7-디메톡시-2-(1H)-이소퀴놀린에탄올

에탄올 200ml 중의 중간체 62 2.4g의 용액을 10%탄소상 팔라듐 0.3g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 용액을 농축시켜서 백색 고체로서 표제 화합물 1.9g을 얻었다.

용점 : 168℃

NMR : d 2.4-2.9(6H, m, 3×CH₂); 3.5(2H, bs, NH₂); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 4.55(1H, t, H-COH); 6.25-7.1(6H, m, 방향족).

[중간체 64]

2-브로모-N-메틸-N-[(4-니트로페닐)메틸]아세트아미드

0℃에서 염화메틸렌 20ml 중의 브롬화 브로모아세틸 30g의 용액에 염화메틸렌 10ml 및 트리에틸아민 12ml 중의 N-메틸-4-니트로벤젠메탄아민 8.3g[윌슨(G. I. Wilson), J. Chem. Soc., 1926, 2461]용액을 가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반시킨 후에 물 20ml를 가하였다. 염화메틸렌 층을 건조시키고 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 염화메틸렌/메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 15g을 얻었다.

NMR : d 3.1(3H, s, N-CH₃); 3.9(2H, s, CH₂Br); 4.55(2H, s, Ph-CH₂-N); 7.0-8.3(4H, m, 방향족)

[중간체 65]

3,4-디히드로-6,7-디메톡시-N-메틸-N-[(4-니트로페닐)메틸]-2-(1H)-이소퀴놀린아세트아미드

DMF 150ml 중의 중간체 64 1.8g, 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 1.4g 및 탄산칼륨 1.6g의 혼합물을 밤새 교반하였다. 불용성 물질을 여과시켜 제거한 후에, 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 디클로로메탄 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고, 감압 하에 농축시키고 생성물을 염화메틸렌/메탄올(96:4)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.65g을 얻었다.

NMR : d 2.8(4H, m, 2×CH₂); 3.0(3H, s, N-CH₃); 3.33(2H, s, CO-CH₂-N); 3.6(2H, s, N-CH₂-Ph); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 4.55(2H, s, Ph-CH₂-NHCO); 6.2-8.1(6H, m, 방향족)

[중간체 66]

N-[(4-아미노페닐)메틸]3,4-디히드로-6,7-디메톡시-N-메틸-2-(1H)-이소퀴놀린아세트아미드

에틸 아세테이트 100ml 중의 중간체 65 1.65g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.34g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 용액을 농축시켜서 백색 고체로서 표제 화합물 1.43g을 얻었다.

용점 : 175-215℃

NMR : d 2.8(7H, m, NCH₃ 및 2×CH₂); 3.2(2H, s, CO-CH₂-N); 3.5(2H, s, N-CH₂-Ph); 3.7(6H, s, 2×CH₃)

[중간체 67]

N-[(4-아미노페닐)메틸]-3,4-디히드로-6,7-디메톡시-N-메틸-2-(1H)-이소퀴놀린에탄아민

THF 150ml 중의 중간체 66 1.49g의 용액을 THF 100ml 중의 수소화리튬 알루미늄 0.47g의 교반 현탁액에 실온에서 4시간 동안 적가하였다. 물 5ml를 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이 혼합물을 여과하여 여액을 농축시키고, 잔사를 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켰다. 생성물을 염화메틸렌/이소프로필아민(92:8)으로 용출시키는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 0.7g을 얻었다.

NMR : d 2.15(3H, s, N-CH₃); 2.55(8H, m, 4×CH₂); 3.55(2H, s, NH₂); 3.65(6H, s, 2×OCH₃); 6.3-7.1(6H, m, 방향족)

[중간체 68]

2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]-N-메틸-N-[(4-니트로페닐)메틸]아세트아미드

DMF 100ml 중의 중간체 64 4.3g, 중간체 20(b) 3.26g 및 탄산 칼륨 4.14g의 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 여액을 진공 하에서 농축시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 염화메틸렌으로 추출하였다. 물로 세척하고, 건조시킨 후에, 유기층을 증발시켜 시럽을 얻고, 이 시럽을 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1)으로 용출시키는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 5.7g을 얻었다.

NMR : d 2.3(3H, s, N-CH₃); 3.7(6H, s, 2×OCH₃); 4.5(2H, s, Ph-CH₂-NHCO)에서 신호 포함

[중간체 69]

N-[(4-아미노페닐)메틸]-2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]-메틸아미노]-N-메틸아세트아미드

메틸 아세테이트/메탄올의 혼합물(1:2) 100ml 중의 중간체 68 5.7g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.8g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 여액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 5.2g을 얻었다.

NMR : d 3.8(6H, 2s, 2×OCH₃); 4.5(2H, s, Ph-CH₂-NCO)에서 신호 포함

[중간체 70]

N-[(4-아미노페닐)메틸]-N'-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-N, N'-디메틸-1,2-에탄디아민

THF 150ml 중의 중간체 69 5.2g의 용액을 THF 50ml 중의 수소화리튬 알루미늄 1g의 교반 현탁액에 실온에서 적가하였다. 4시간 후에, 물 10ml를 냉각혼합물에 조심스럽게 가한 후에 여과시켰다. 여액을 농축 건조시키고, 잔사를 염화메틸렌을 사용하여 희석시키고 1M 염산으로 추출하였다. 수층을 1M 수산화나트륨 수용액으로 염기성화시키고 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 시클로헥산/염화메틸렌/이소프로필아민(5:4:1)을 사용하여 용출시키는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 2g을 얻었다.

NMR : d 2.1(6H, s, 2×NCH₃); 2.4(4H, s, 2×NCH₂); 3.2(4H, m, 2×N-CH₂-Ph); 3.6(6H, S, 2×OCH₃); 3.85(2H, S, NH₂); 6.1-7.5(7H, m, 방향족)

[중간체 71]

3,4-디메톡시-N-메틸-N-[4-(4-니트로페닐)-2-부테닐]벤젠메타아민

4-메틸-2-펜타논 300ml 중의 중간체 20(b) 9g, 탄산칼륨 8g 및 1-클로로-4-(4-니트로페닐)-2-부텐 10.6g [모르간(Morgan)등, J. Med. Chem., 8, (1986), 1398-1405]의 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과시키고 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 염화메틸렌/메탄올(97.5:2.5)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 2g을 얻었다.

NMR : d 2.2(3H, s, N-CH₃); 3.9(6H, s, 2×OMe); 5.7(2H, m, 이중결합); 6.9(3H, m, 방향족 Ph(OMe)₂); 7.4 및 8.15(4H, 2d, 방향족 PhNO₂).

[중간체 72]

N-[4-(4-아미노페닐)-2-부테닐]-3,4-디메톡시-N-메틸벤젠메타아민

중간체 71 1.7g을 메탄올 50ml 및 진한 염산 2ml의 혼합물 중에 교반시키면서 실온에서 용해시켰다. 이어서, 철 분말 1.5g을 천천히 가하고 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 증발시키고, 수산화나트륨으로 염기성화시키고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에서 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 0.21g을 얻었다.

NMR : d 2.15(3H, s, N-CH₃); 3.8(6H, s, 2×OMe); 5.55(2H, m, 이중결합); 6.3-7.2(7H, m, 방향족)

[중간체 73]

3,4-디메톡시-N-메틸-N-[3-(4-니트로페닐)-2-프로페닐]벤젠메타아민

4-메틸-2-펜타논 60ml 중의 중간체 20(b) 3.6g, 1-클로로-3-(4-니트로페닐)-2-프로펜 [시그나빌라(Cignarella)등, J. Med. Chem., (1965), 326-329] 4.8g 및 탄산칼륨 3.5g의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과시키고 여액을 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 염화메틸렌/메탄올(95:5)를 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 4.9g을 얻었다.

NMR : d 2.25(3H, s, NCH₃); 3.2(2H, d, N $\overset{-}{\text{CH}_2}$ CH=CH); 3.5(2H, s, NCH₂, Ph); 3.85(6H, s, 2×OMe); 6.55(2H, m, 이중결합); 6.8(3H, d, 방향족 Ph(OMe)₂); 7.4 및 8.1(4H, 2d, 방향족 PhNO₂)

[중간체 74]

4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]-1-프로페닐]벤젠아민

중간체 73 4.8g을 실온에서 교반시키면서 메탄올 100ml 및 진한 염산 10ml의 혼합물 중에 용해시켰다. 이어서, 철 분말 5g을 천천히 가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 증발시키고, 물 20ml로 희석시키고, 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고, 농축시키고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 3.95g을 얻었다.

NMR : d 2.2(3H, s, NCH₃); 3.15(2H, d, N $\overset{-}{\text{CH}_2}$ CH=CH); 3.5(2H, s, NCH₂ Ph); 3.6(2H, s, NH₂); 3.8(6H, s, 2×OMe); 5.7-7.6(9H, m, 방향족 및 이중결합)

[중간체 75]

1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-[2-(4-(니트로페닐)에틸)]이소퀴놀린

DMF 150ml 중의 1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 6.4g, 1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시이소퀴놀린[살(Daniel J. Sall) 및 그룬왈드(Gary L. Grunewald), J. Med. Chem. 1987, 30, 2208-2216] 4.6g 및 탄산칼륨 9.7g의 혼합물을 50°C에서 15시간동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 디클로로메탄으

로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시킨 다음, 여과시켜 증발시켰다. 이어서, 잔사를 디클로로메탄/메탄올(98:2)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 2g을 얻고, 이 오일을 방치시켜 고체화시켰다.

NMR : d 3.6(2H, m, N-CH₂ Ar), 3.7(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 76]

4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

에탄올 100ml 중의 중간체 75 2g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.2g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 여액을 진공 하에서 농축시켜서 오렌지색 오일로서 표제 화합물 1.8g을 얻고, 이 오일을 방치시켜 고체화시켰다.

NMR : d 3.4(2H, s NH₂), 3.55(2H, s, N-CH₂Ar), 3.65(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 77]

1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[3-(3-니트로페닐)-1-옥소-2-프로페닐]이소퀴놀린

DMF 10ml 중의 3-니트로신남산 10g 및 1-히드록시벤조트리아졸 8.2g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀린 10g을 가한 후에, 디시클로헥실카르보디이미드 10.6g을 가하고, 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에 농축시키고, 붉은 수산화나트륨으로 처리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 건조 유기 추출물을 증발시키고, 디클로로메탄/메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 7.8g을 얻었다.

NMR : d 3.85(6H, s ONH₃)에서 신호 포함.

[중간체 78]

2-[3-(3-아미노페닐)-1-옥소프로필]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀린

에탄올 100ml 중의 중간체 77 7.8g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 1g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고, 여액을 진공 하에서 농축시켜서 표제 화합물 6.8g을 얻었다.

IR : CO의 진동수 : 1640cm⁻¹, NH₂의 진동수 : 3450cm⁻¹

[중간체 79]

3-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)프로필]벤젠아민

THF 100ml 중의 중간체 78 6.8g의 용액을 THF 100ml 중의 수소화리튬 알루미늄 3g의 교반 현탁액에 실온에서 적가한 후에, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이 혼합물을 여과시키고, 증발시키고 에테르로 추출하였다. 추출물을 건조 및 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 5.4g을 얻고 이 오일을 방치시켜 고체화시켰다.

IR : 진동수 NH₂ : 3350-3450cm⁻¹

[중간체 80]

1-[[3-(4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]-3-(4-니트로페녹시)-2-프로판올

이소프로판올 100ml 중의 1,2-에톡시-3-(4-니트로페녹시)프로판(시그마사 제품) 6g 및 중간체 20(b) 5g의 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하고 증발시켰다. 오일상 잔사를 에테르로부터 결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 8.3g을 얻었다.

NMR : d 2.3(3H, s N-CH₃), 3.9(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함.

[중간체 81]

1-(4-아미노페녹시)-3-[[3-(4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]-2-프로판올

에탄올 100ml 중의 중간체 80 8g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.8g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 여액을 진공하에서 농축시켰다. 이어서, 오일상 생성물을 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 5.8g을 얻었다.

NMR : d 2.25(3H, s N-CH₃), 3.8(6H, s, OCH₃)

[중간체 82]

3,4,5-트리메톡시-N-메틸-N-[(3-(4-니트로페녹시)프로필)벤젠]메탄아민

DMF 60ml 중의 1-(3-클로로프로폭시)-4-니트로벤젠 4.6g, 3,4,5-트리메톡시-N-메틸벤젠메탄아민(시그마사 제품) 4.1g 및 탄산칼륨 2.9g의 혼합물을 70°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에서 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 증발시킨 다음, 디클로로메탄/메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 5.8g을 얻었다.

NMR : d 2.15(3H, s, N-CH₃), 3.3(2H, s, CH₂-Ar), 3.7(9H, s, OCH₃)

[중간체 83]

N-[3-(4-아미노페녹시)프로필]-3,4,5-트리메톡시-N-메틸벤젠메탄아민

에탄올 10ml 중의 중간체 82 5.8g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.5g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 5.1g을 얻었다.

NMR : d 2.25(3H, s, N-CH₃), 3.5(2H, s, CH₂-Ar), 3.8(9H, s, OMe)에서 신호 포함

[중간체 84]

1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[(4-메톡시-3-니트로페닐)아세틸]이소퀴놀린

DMF 30ml 중의 4-메톡시-3-니트로페닐아세트산 1.2g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.95g의 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀린 1.1g을 가하고 디시클로헥실카르보디이미드 1.2g을 가한 다음, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 건조 유기 추출물을 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 1.6g을 얻고, 이 오일을 에탄올로부터 결정화시켜 백색 고체를 얻었다.

용점 : 175°C

IR : C=O의 진동수 : 1650cm⁻¹

[중간체 85]

2-[(3-아미노-4-메톡시페닐)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린

에탄올 50ml 중의 중간체 84 1.6g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.3g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거시키고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 1.4g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1650cm⁻¹

NH₂의 진동수 : 3340-3440cm⁻¹

[중간체 86]

5-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)에틸]-2-메톡시벤젠아민

THF 30ml 중의 중간체 85 1.4g의 용액을 실온에서 THF 50ml 중의 수산화리튬 알루미늄 0.9g의 교반 현탁액에 적가시키고, 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 혼합물을 여과하고 증발시킨 다음 에테르로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 1.2g을 얻고, 이 오일을 방치시켜 고체화시켰다.

IR : NH₂의 진동수 : 3340-3440cm⁻¹

[중간체 87]

1,2,3,4-테트라히드로-2-[3-(4-니트로페녹시)프로필]이소퀴놀린

DMF 100ml 중의 1-(3-브로모프로폭시)-4-니트로벤젠 10g, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 5.1g 및 탄산칼륨 10.6g의 혼합물을 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고 여액을 증발시켰다. 잔사를 물에 용해시키고 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 증발시킨 다음, 디클로로메탄/메탄올(96:4)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 8.8g을 얻었다.

NMR : d 3.6(2H, s, N-CH₂Ar), 4.1(2H, t, O-CH₂)에서 신호 포함

[중간체 88]

4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀린)프로폭시]벤젠아민

중간체 87 8.8g을 메탄올 80ml 및 진한 염산 50ml의 혼합물 중에 실온에서 교반시키면서 용해시켰다. 이어서, 철 분말 7.9g을 나누어서 가하고, 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고 얼음 상에 쏟아넣고 수산화나트륨으로 염기성화시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 증발시켜 적색 오일로서 표제 화합물 4.5g을 얻었다.

NMR : d 3.7(2H, s, N-CH₂Ar), 3.9(2H, t, O-CH₂)에서 신호 포함

[중간체 89]

1,2,3,4-테트라히드로-7-메톡시-2-[2-(4-니트로페닐)에틸]이소퀴놀린

이소프로판올 150ml 중의 1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 3.7g, 1,2,3,4-테트라히드로-7-메톡시이소퀴놀린[살 및 그루왈드, J. Med. Chem. 1987, 30, 2208-2216] 2.7g 및 탄산칼륨 6.7g의 혼합물을 환류하에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시켜서 잔사를 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로

세척하고 건조시키고 여과하여 증발시켰다. 이어서, 잔사를 디클로로메탄/메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물 1.6g을 얻었다.

용점 : 92-94°C

NMR : d 3.6(2H, m, N-CH₂ Ar), 3.7(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 90]

4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-7-메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

에탄올 100ml 중의 중간체 89 1.6g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.16g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 여액을 진공하에서 농축시켜서 백색 고체로서 표제 화합물 1.4g을 얻었다.

용점 : 82-84°C

NMR : d 3.4(2H, s, NH₂), 3.45(2H, s, N-CH₂Ar), 3.55(3H, s, OCH₃).

[중간체 91]

1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[2-(3-니트로페닐)에틸]이소퀴놀린

DMF 50ml 중의 1-(2-브로모에틸)-3-니트로벤젠 2.3g, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로클로라이드 2.3g 및 탄산 칼륨 3g의 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 증발시킨 다음 디클로로메탄/메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 1.4g을 얻었다.

NMR : d 3.6(2H, s, N-CH₂Ar), 3.75(6H, s, OCH₃).

[중간체 92]

3-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

에탄올 50ml 중의 중간체 91 1.4g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 0.14g의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에 촉매를 여과 제거하고, 여액을 진공 하에서 농축시켜서 황색 오일로서 표제 화합물 1.15g을 얻고, 이 오일을 고체화시켰다.

NMR : d 3.6(2H, s, N-CH₂Ar), 3.75(6H, s, OCH₃), 4.5(2H, s, NH₂)

[중간체 93]

N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]4-메톡시-N-메틸-3-니트로벤젠에탄아미드

DMF 30ml 중의 4-메톡시-3-니트로벤젠아세트산(CA 87, 84684h) 1.2g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.95g의 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 20(b) 1.1g을 가하고 디시클로헥실카르보디이미드 1.2g을 가한후, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고, 묽은 수산화나트륨으로 처리하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 건조 유기 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물 1.5g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1640cm⁻¹

[중간체 94]

3-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-메톡시-N-메틸-벤젠아세트아미드

에탄올 40ml 중의 중간체 93 1.45g의 용액을 탄소상 팔라듐 0.25g의 존재하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고 용액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 1.2g을 얻었다.

IR : C=O의 진동수 : 1630cm⁻¹

NH₂의 진동수 : 3350-3450cm⁻¹

[중간체 95]

3-아미노-N-[(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-메톡시-N-메틸벤젠에탄아민

THF 30ml 중의 중간체 94 1.2g의 용액을 실온에서 THF 50ml 중의 수소화리튬 알루미늄 0.9g의 교반 현탁액에 적가하고, 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 물을 냉각 혼합물에 조심스럽게 가하고, 이어서 이 냉각 혼합물을 여과시키고 THF로 세척하고 증발시킨 다음 에테르로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 증발시켜서 오일로서 표제 화합물 1g을 얻었다.

IR : NH₂의 진동수 : 3350-3450cm⁻¹

[중간체 96]

1,2,3,4-테트라히드로-5,6-디메톡시-2-[2-(4-니트로페닐)에틸]이소퀴놀린

DMF 25ml 중의 1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 0.3g, 1,2,3,4-테트라히드로-5,6-디메톡시이소퀴놀린[하위

트(R.D. Haworth), J. Chem. Soc. 2281, (1987); 클락(Robin D. Clark), J. Med. Chem, 596-600, 33(1990)] 0.25g 및 탄산칼륨 0.5g의 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하고 건조시킨 다음 증발시키고 디클로로메탄/메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

융점 : 97°C

NMR : d 3.6(2H, s, N-CH₂Ar), 3.75(6H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 97]

4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-5,6-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]벤젠아민

에탄올 20ml 중의 중간체 96 0.3g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 30mg의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에 촉매를 여과 제거시키고, 여액을 진공 하에서 농축시켜서 황색 오일로서 표제 화합물 0.22g을 얻었다.

NMR : d 3.55(2H, s, N-CH₂Ar), 3.65-3.85(8H, OCH₃ 및 NH₂)에서 신호 포함

[중간체 98]

1,2,3,4-테트라히드로-6,7,8-트리메톡시-2-[2-(4-니트로페닐)에틸]이소퀴놀린

DMF 20ml 중의 1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 0.34g, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7,8-트리메톡시이소퀴놀린 [(J. Chem. Soc. D (20), 1296-1297(1970))] 0.33g 및 탄산칼륨 0.5g의 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 잔사를 물 중에서 용해시키고 디클로로메탄으로 추출한 다음 증발시킨 후, 디클로로메탄/메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 적색 고체로서 표제 화합물 0.34g을 얻었다.

융점 : 110°C

NMR : d 3.55(2H, s, N-CH₂Ar), 3.70(6H, s, OCH₃), 3.75(3H, s, OCH₃)에서 신호 포함

[중간체 99]

4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7,8-트리메톡시-2-이소퀴놀린)에틸]벤젠아민

에탄올 10ml 중의 중간체 98 0.34g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 50mg의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고, 여액을 진공 하에서 농축시켜서 백색 고체로서 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

융점 : 92°C

NMR : d 3.55(2H, s, N-CH₂Ar), 3.7-3.75(11H, OCH₃ 및 NH₂)에서 신호 포함

[중간체 100]

1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-[2-(4-니트로페닐)에틸]이소퀴놀린

이소프로판올 150ml 중의 1-(2-브로모에틸)-4-니트로벤젠 9.64g, 1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린 히드로글로라이드 10.59g 및 탄산 칼륨 17.38g의 혼합물을 48시간 동안 환류시켰다. 이어서, 혼합물을 여과시키고, 여액을 증발건조시켰다. 생성된 잔사를 물 중에서 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시킨 다음 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 2-프로판올 및 디에틸 에테르의 혼합물 중에서 결정화시켜서 표제 화합물 10.27g을 얻었다.

융점 : 118-119°C

C₁₉H₂₂N₂O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	66.65	6.48	8.18
실측치(%)	66.48	6.48	8.14

[중간체 101]

4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]-베젠아민

[방법 a]

에탄올 300ml 중의 중간체 100 20g의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 2g의 존재 하에 실온 및 대기압에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 촉매를 여과 제거하고, 여액을 농축시켜서 오일로서 표제 화합물 17.2g을 얻고, 이 오일을 헥산 중에서 스크래칭(scratching)하여 고체화시켰다.

[방법 b]

철 분말 12.44g을 메탄올 150ml 및 진한 염산 150ml의 혼합물 중의 중간체 100 14g의 교반 용액에 실온에서 나누어서 첨가하였다. 환류 하에 45분 동안 가열한 후에, 혼합물을 냉각시키고, 얼음 상에 쏟아 넣고, 수산화나트륨 용액으로 염기성화시킨 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조 및 증발시켜서 표제 화합물을 얻었다.

용점 : 128℃(에탄올)

C₁₉H₂₄N₂O₂에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	73.05	7.74	8.97
실측치(%)	72.77	7.80	9.17

[실시예 1]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.3g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.43g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 2(c) 1g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.66g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 증발시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 디클로로메탄 : 메탄올 (97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻고, 이 고체를 이소프로판올로부터 재결정화시키고, 여과해 내어 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 215-225℃

C₃₄H₃₃N₃O₅에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	72.5	5.9	7.4
실측치(%)	72.3	5.9	7.4

[실시예 2]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 20ml 중의 9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.35g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 2(b) 0.9g을 첨가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.5g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 디클로로메탄:메탄올(97:3)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제시켰다. 생성된 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.26g을 얻었다.

용점 199℃

C₃₅H₃₅N₃O₅S(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	N	S
이론치(%)	67.9	5.9	6.8	5.2
실측치(%)	67.7	5.9	6.6	5.2

[실시예 3]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-아크리딘카르복실산 1.5g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.5g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 2(a) 1.27g을 첨가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.76g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 디클로로메탄:메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 고체를 이소프로판올로부터 재결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.89g을 얻었다.

용점 : 190℃

C₃₅H₃₅N₃O₆에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	68.6	6.1	6.9
실측치(%)	68.6	5.9	6.8

[실시예 4]

5-플루오로-9, 10-디히드로-9 옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로

필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.5g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 2(b) 1.4g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.8g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 디클로로메탄:메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 고체를 이소프로판올로부터 재결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.28g을 얻었다.

용점 : 162℃

$C_{34}H_{32}FN_3O_4S$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	F	N	S
이론치(%)	66.3	5.6	5.6	3.1	6.8
실측치(%)	66.1	5.4	5.4	3.0	6.8

다음의 화합물들을 실시예 1 내지 4와 유사한 방식으로 얻었다.

[실시예 5]

9,10-디히드로-메틸-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 2(b) 1.4g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

용점 : 155℃

$C_{35}H_{35}N_3O_4S(H_2O)$ 에 대한 분석치

	C	H	N	S
이론치(%)	68.7	6.1	6.8	5.2
실측치(%)	68.8	5.9	6.8	5.0

[실시예 6]

9,10-디히드로-9-옥소-N-[4-[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 2(a) 1.1g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에 표제 화합물 0.27g을 얻었다.

용점 220℃

$C_{34}H_{33}N_3O_5(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	71.3	6.0	7.3
실측치(%)	71.4	5.9	7.3

[실시예 7]

9,10-디히드로-9-옥소-N-[4-[[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에톡시]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.37g과 중간체 5(a) 0.51g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.27g을 얻었다.

용점 : 154℃

$C_{33}H_{31}N_3O_5(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	70.9	5.8	7.5
실측치(%)	70.4	5.7	7.5

[실시예 8]

9,10-디히드로-9-옥소-N-[4[[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]티오]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 2(b) 1g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.04g을 얻었다.

용점 : 182℃

$C_{34}H_{33}N_3O_4S(1.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 67.3	5.9	6.9	5.3
실측치(%) : 67.3	5.6	6.9	5.25

[실시예 9]

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-N-[4-[4-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)부틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 2(b) 1.34g을 커플링시키고, 에탄올/아세톤으로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.86을 얻었다.

용점 : 140°C

$C_{36}H_{37}N_3O_4S(H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.8	6.5	7.1
실측치(%) : 73.1	6.3	6.8

[실시예 10]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-(3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필)페닐]-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.65g과 중간체 5(b) 0.53g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 135°C

$C_{35}H_{35}N_3O_5(H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 70.6	6.3	7.05
실측치(%) : 70.9	6.0	6.7

[실시예 11]

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-N-[4-(3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필)페닐]-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.61g과 중간체 5(b) 0.53g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

용점 : 120°C

$C_{35}H_{35}N_3O_4(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 73.7	6.35	7.4
실측치(%) : 73.2	6.15	7.3

[실시예 12]

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-N[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 2(c) 0.81g을 커플링시키고 아세토니트릴/이소프로판올(1:1)로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.2g을 얻었다.

용점 : 212°C

$C_{33}H_{30}FN_3O_4(H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.6	5.6	7.4
실측치(%) : 69.4	5.2	7.8

[실시예 13]

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-N-[4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 5(b) 0.85을 커플링시키고, 이소프

로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

융점 : 166℃

C₃₄H₃₂FN₃O₄(H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 69.9	5.8	7.2
실측치(%)	: 70.3	5.4	7.2

[실시예 14]

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.63g과 중간체 2(c) 0.62g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.2g을 얻었다.

융점 : 175℃

C₃₄H₃₃N₃O₄(H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 72.2	6.2	7.4
실측치(%)	: 71.8	6.2	7.2

[실시예 15]

9, 10-디히드로-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

DMF 30ml 중의 9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.53g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 16(a) 1.28g을 첨가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.74g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 농축시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 디클로로메탄:메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻고, 이 고체를 에테르로부터 재결정화시켜서 표제 화합물 0.54g을 얻었다.

융점 : 174℃

C₃₆H₃₇N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 73.1	6.3	7.1
실측치(%)	: 72.9	6.3	7.4

[실시예 16]

9, 10-디히드로-5-메톡시-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

DMF 20ml 중의 중간체 16(a) 1.28g 및 디시클로헥실카르보디이미드 0.74g의 용액을 DMF 20ml 중의 9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.5g의 교반 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 여과시켜 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄 중에서 용해시킨 후에 묽은 수산화나트륨 용액 및 물로 연속적으로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조 및 증발시켜서 잔사를 얻고, 이 잔사를 디클로로메탄:메탄올(9:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻고, 이 고체를 에테르로부터 결정화시켜서 표제 화합물 0.43g을 얻었다.

융점 : 188℃

C₃₆H₃₇N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 71.15	6.1	6.9
실측치(%)	: 70.9	6.4	7.0

다음의 화합물을 실시예 15 및 16과 유사한 방식으로 제조하였다.

[실시예 17]

5-플루오로-9, 10-디히드로-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.31g과 중간체 8(a) 0.4g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.2g을 얻었다.

융점 : 152℃

C₃₅H₃₄FN₃O₆(1.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	N	S
이론치(%) :	65.8	5.8	2.9	6.6
실측치(%) :	65.7	5.6	3.0	6.9

[실시예 18]

9, 10-디히드로-5-메톡시-N-[2-메틸-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.5g과 중간체 8(b) 1.3g을 커플링시키고, 이소프로판올/에탄올로부터 결정화시킨 후에 표제 화합물 0.53g을 얻었다.

융점 : 160℃

C₃₆H₃₇N₃O₆(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%) :	70.1	6.2	6.8
실측치(%) :	69.6	5.8	6.5

[실시예 19]

9, 10-디히드로-5-메틸-N-[2-메틸-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 중간체 8(b) 1.4g을 커플링시키고, 아세톤으로 결정화시킨 후에 표제 화합물 0.73g을 얻었다.

융점 : 160℃

C₃₆H₃₇N₃O₅(H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%) :	70.9	6.4	6.9
실측치(%) :	71.0	6.1	6.5

[실시예 20]

9, 10-디히드로-5-메톡시-N-[2-메틸-4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.7g과 중간체 16(c) 1.7g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.21g을 얻었다.

융점 : 200-201℃

C₃₅H₃₅N₃O₅(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%) :	71.65	6.2	7.2
실측치(%) :	71.9	5.9	6.9

[실시예 21]

5-플루오로-9, 10-디히드로-N-[2-메틸-4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 16(c) 1.25g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.32g을 얻었다.

융점 : 210℃

C₃₄H₃₂FN₃O₄(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

	C	H	F	N
이론치(%) :	71.1	5.8	3.3	7.3
실측치(%) :	71.2	5.9	7.4	7.4

[실시예 22]

9, 10-디히드로-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]페닐]-

5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 8(a) 1g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.83g을 얻었다.

용점 : 183-184℃

$C_{36}H_{37}N_3O_6(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	70.1	6.2	6.8
실측치(%)	70.2	6.1	6.8

[실시예 23]

N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.65g과 중간체 16(b) 0.6g을 커플링시키고 이소프로판올/아세토니트릴(9:1)로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.22g을 얻었다.

용점 : 198℃

$C_{37}H_{39}N_3O_6$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	71.5	6.3	6.8
실측치(%)	71.1	6.4	6.9

[실시예 24]

N-[2-메톡시-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.5g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 15ml 중의 중간체 22(b) 1.2g을 가한 후에, 디시클로헥실카르보디이미드 0.8g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(97:3)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제시켰다. 이 고체를 이소프로판올로부터 재결정화시켜서 표제 화합물 0.68g을 얻었다.

용점 : 108℃

$C_{34}H_{34}FN_3O_6(H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	F	N
이론치(%)	66.11	5.8	3.1	6.8
실측치(%)	66.4	5.5	3.0	7.0

[실시예 25]

N-[2-메틸-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.47g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 15ml 중의 중간체 22(a) 1.2g을 첨가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.7g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 합한 건조 유기 추출물을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(98:2)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서, 이 고체를 이소프로판올로부터 재결정화시켜서 표제 화합물 0.86g을 얻었다.

용점 : 130℃

$C_{34}H_{34}FN_3O_5$ 에 대한 원소 분석치

	C	H	F	N
이론치(%)	69.97	5.87	3.2	7.2
실측치(%)	69.93	5.89	3.2	7.3

[실시예 26]

N-[2-메톡시-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

DMF 30ml 중의 9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.62g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 20ml 중의 중간체 22(b) 1g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.62g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄:메탄올(97:3)로 용출시키는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

융점 : 146°C

C₃₅H₃₇N₃O₇에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 68.7	6.1	6.9
실측치(%) : 68.4	5.9	6.7

[실시예 27]

N-[2-메틸-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 22(a) 1.23g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 1.2g을 얻었다.

융점 : 146°C

C₃₅H₃₇N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.5	6.4	7.2
실측치(%) : 72.5	6.5	7.1

[실시예 28]

N-[2-메틸-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.9g과 중간체 22(a) 1.2g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 1.3g을 얻었다.

융점 145-150°C

NMR : d 2.2 및 2.3(2s, 2×3H, N-CH₃ 및 CH₃-Ar), 3.4(s, 2H, CH₂-Ar), 3.7(s, 6H, OCH₃), 6.6-8.5(m, 13H, 방향족)포함

[실시예 29]

N-[2-메틸-4-[2-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.2g과 중간체 22(d) 1.12g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.6g을 얻었다.

융점 : 178-179°C

C₃₄H₃₅FN₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 70.2	6.1	7.2
실측치(%) : 70.1	6.1	7.1

[실시예 30]

N-[2-메틸-4-[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 22(c) 1.12g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.95g을 얻었다.

융점 : 146°C

C₃₅H₃₆FN₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 70.3	6.1	3.1	7.0
실측치(%) : 70.3	6.1	3.2	7.0

[실시예 31]

N-[2-메톡시-4-[3-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 22(b) 1.14g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 156-157°C

C₃₅H₃₇N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 70.6	6.3	7.05
실측치(%)	: 70.6	6.3	7.15

[실시예 32]

N-[2-메틸-4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.82g과 중간체 27(a) 1.07g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 황색 고체로서 표제 화합물 0.21g을 얻었다.

용점 : 125°C

C₃₃H₃₂N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	F	N	
이론치(%)	: 68.3	6.1	3.3	7.2
실측치(%)	: 68.3	5.8	3.3	7.2

[실시예 33]

N-[2-메틸-4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 27(a) 1g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 황색 고체로서 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

용점 : 160-161°C

C₃₄H₃₅N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 73.1	6.5	7.5
실측치(%)	: 73.4	6.3	7.5

[실시예 34]

N-[2-메톡시-4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 27(b) 1.3g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.55g을 얻었다.

용점 : 161-162°C

C₃₃H₃₂FN₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 69.6	5.6	7.4
실측치(%)	: 69.3	5.8	7.5

[실시예 35]

N-[2-메틸-4-[3-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.69g과 중간체 27(c) 0.65g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.185g을 얻었다.

용점 : 154°C

C₃₅H₃₇N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N	
---	---	---	--

이론치(%) : 72.5 6.4 7.25

실측치(%) : 72.65 6.4 7.0

[실시예 36]

N-[2-메틸-4-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.5g과 중간체 27(c) 0.59g을 커플링시키고, 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.26g을 얻었다.

융점 : 132°C

C₃₄H₃₅FN₃O₄에 대한 원소 분석치

C H F N

이론치(%) : 71.9 6.0 3.3 7.45

실측치(%) : 71.9 6.0 3.3 7.3

[실시예 37]

N-[2-메톡시-4-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.43g과 중간체 30 0.5g을 커플링시키고, 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.16g을 얻었다.

융점 : 105°C

C₃₅H₃₇N₃O₆에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 70.6 6.3 7.0

실측치(%) : 70.6 6.3 7.0

[실시예 38]

N-[2-메톡시-4-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.4g과 중간체 30 0.5g을 커플링시키고, 에탄올/시클로헥산으로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.26g을 얻었다.

융점 : 170-190°C

C₃₄H₃₄FN₃O₅, H₂O에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 67.9 6.0 7.0

실측치(%) : 67.7 5.7 6.6

[실시예 39]

N-[4-[4-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

DMF 30ml 중의 5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.42g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.27g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 30ml 중의 중간체 33(a) 0.55g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.34g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 디클로로메탄:메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일을 얻고, 이 오일을 에탄올로부터 결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.32g을 얻었다.

융점 : 131°C

C₃₄H₃₄FN₃O₄에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 71.9 6.0 7.4

실측치(%) : 71.4 5.9 7.3

[실시예 40]

N-[4-[2-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카

르복스아미드

DMF 50ml 중의 9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.41g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 30ml 중의 중간체 33(b) 0.9g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.62g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고 이 오일을 디클로로메탄 : 메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이 고체를 이소프로판올로부터 결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.31g을 얻었다.

용점 : 172°C

C₃₄H₃₄N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 71.8	6.0	7.6
실측치(%) : 71.3	6.0	7.35

[실시에 41]

N-[4-[4-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

DMF 50ml 중의 9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 4g 및 1-히드록시벤조트리아졸 2.83g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 100ml 중의 중간체 33(a) 5.5g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 3.45g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고 이 오일을 디클로로메탄:메탄올(95:5)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이 고체를 메탄올로부터 결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 3.2g을 얻었다.

용점 : 140°C

C₃₄H₃₅N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.3	6.4	7.6
실측치(%) : 74.3	6.5	7.7

[실시에 42]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

DMF 50ml 중의 9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.56g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 10ml 중의 중간체 33(b) 1g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.7g을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후에 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 건조 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고 이 오일을 디클로로메탄:메탄올(9:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이 고체를 아세토니트릴로부터 결정화시키고, 여과해내어 표제 화합물 0.35g을 얻었다.

용점 : 172°C

C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 73.7	6.0	8.1
실측치(%) : 73.6	6.0	8.0

다음의 화합물을 실시에 39 내지 42와 유사한 방식으로 제조하였다.

[실시에 43]

N-[4-[[3-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 38(d) 1.16g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.28g을 얻었다.

용점 : 140°C

C₃₃H₃₃N₃O₄S에 대한 원소 분석치

C	H	N
---	---	---

이론치(%) : 69.8 5.9 7.4

실측치(%) : 69.7 5.7 7.5

[실시예 44]

N-[4-[2-[(페닐메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 37(c) 1g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.8g을 얻었다.

융점 : 173℃

C₃₀H₂₇N₃O₃에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 75.45 5.7 8.8

실측치(%) : 75.5 5.6 8.8

[실시예 45]

N-[4-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 38(a) 1.44g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.82g을 얻었다.

융점 : 140℃

C₃₄H₃₅N₃O₅에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 72.2 6.2 7.4

실측치(%) : 71.7 6.3 7.4

[실시예 46]

N-[4-[3-[[3-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 2g과 중간체 38(c) 2.4g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 1.2g을 얻었다.

융점 : 180℃

C₃₄H₃₅N₃O₆에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 70.2 6.1 7.2

실측치(%) : 70.1 6.1 7.2

[실시예 47]

N-[4-[2-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 36(e) 0.9g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.7g을 얻었다.

융점 : 165℃

C₃₂H₃₁N₃O₄에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 73.7 6.0 8.1

실측치(%) : 73.6 6.0 8.0

[실시예 48]

N-[4-[3-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 38(b) 0.94g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.9g을 얻었다.

융점 : 160℃

C₃₃H₃₃N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 74.0	6.2	7.8
실측치(%)	: 73.9	6.2	7.8

[실시예 49]

N-[4-[2-[[[4-(메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드 9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.6g과 중간체 36(f) 0.72g을 커플링시키고 메탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.18g을 얻었다.

용점 : 146°C

C₃₁H₂₉N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 73.35	5.8	8.3
실측치(%)	: 73.5	5.8	8.1

[실시예 50]

N-[4-[2-[[[4-(메틸페닐)메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드 9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 36(g) 0.78g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.23g을 얻었다.

용점 : 168°C

C₃₁H₂₉N₃O₃에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 75.7	5.95	8.55
실측치(%)	: 75.3	6.0	8.1

[실시예 51]

N-[4-[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 36(b) 1.25g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 1.39g을 얻었다.

용점 : 140°C

C₃₂H₃₁N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 71.5	5.8	7.8
실측치(%)	: 71.7	6.2	7.7

[실시예 52]

N-[4-[2-[[[4-(메틸티오)페닐]메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 36(h) 1g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.75g을 얻었다.

용점 : 150°C

C₃₁H₂₉N₃O₃S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S	
이론치(%)	: 71.1	5.6	8.0	6.1
실측치(%)	: 71.1	5.6	7.9	5.8

[실시예 53]

N-[4-[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-2-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

중간체 39 0.7g과 중간체 36(b) 0.81g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

융점 : 170℃

C₃₃H₃₃N₃O₅S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 67.9	5.7	7.2	5.5
실측치(%) : 68.1	5.65	7.0	5.4

[실시예 54]

N-[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-7-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-7-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 36(b) 0.81g을 커플링시키고 아세트니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.14g을 얻었다.

융점 : 160℃

C₃₃H₃₃N₃O₅S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 67.9	5.7	7.2	5.5
실측치(%) : 67.8	5.8	7.1	5.4

[실시예 55]

N-[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-2-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

중간체 39 0.8g과 중간체 36(a) 0.93g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.46g을 얻었다.

융점 : 150℃

C₃₄H₃₅N₃O₅S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 68.3	5.9	7.0	5.4
실측치(%) : 68.0	5.8	7.0	5.1

[실시예 56]

N-[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.72g과 중간체 36(a) 0.9g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.8g을 얻었다.

융점 : 139℃

C₃₄H₃₅N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.2	6.2	7.4
실측치(%) : 72.25	6.2	7.4

[실시예 57]

N-[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 36(b) 0.94g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.25g을 얻었다.

융점 : 184℃

C₃₃H₃₃N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.8	5.9	7.4
실측치(%) : 69.9	6.0	7.4

[실시예 58]

N-[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)메틸)메틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리

딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 36(a) 0.98g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.25g을 얻었다.

용점 : 190°C

C₃₄H₃₅N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 70.2	6.1	7.2
실측치(%)	: 70.0	6.1	7.3

[실시예 59]

N-[4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 38(c) 1.4g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.8g을 얻었다.

용점 : 130°C

IR : 1650(CONH), 1620(CO) 및 3350cm⁻¹(NH)에서 신호 포함.

[실시예 60]

N-[4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 38(c) 1g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.52g을 얻었다.

용점 : 150°C

C₃₃H₃₂FN₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	F	N	
이론치(%)	: 69.6	5.7	3.3	7.4
실측치(%)	: 69.6	5.7	3.25	7.3

[실시예 61]

N-[4-[2-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에톡시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.76g과 중간체 33(e) 1g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.7g을 얻었다.

용점 : 180°C

C₃₃H₃₃N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 74.0	6.2	7.8
실측치(%)	: 73.5	6.1	7.9

[실시예 62]

N-[4-[4-[[[4-(메틸티오)페닐]메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(j) 1g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.64g을 얻었다.

용점 : 135°C

C₃₃H₃₃N₃O₂S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S	
이론치(%)	: 74.0	6.2	7.8	6.0
실측치(%)	: 73.7	6.2	7.9	5.7

[실시예 63]

N-[4-[4-[[[4-플루오로페닐]메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 33(i) 0.86g을 커플링시키고 아세토니트릴로

부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.43g을 얻었다.

융점 : 151°C

C₃₂H₃₀FN₃O₂에 대한 원소 분석치

	C	H	F	N
이론치(%)	75.7	5.9	3.7	8.3
실측치(%)	75.9	6.0	3.7	8.25

[실시예 64]

N-[4-[3-[[4-(4-메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드 9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.72g과 중간체 33(g) 0.85g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.64g을 얻었다.

융점 : 155°C

C₃₂H₃₁N₃O₃에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	76.0	6.2	8.2
실측치(%)	76.2	6.1	7.9

[실시예 65]

N-[4-[4-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드 9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(h) 1g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.53g을 얻었다.

융점 : 143°C

C₃₄H₃₅N₃O₃에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	76.5	6.6	7.9
실측치(%)	76.4	6.6	7.8

[실시예 66]

N-[4-[3-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(d) 1g을 커플링시키고 에테르를 사용하여 분쇄시킨 후에, 표제 화합물 0.88g을 얻었다.

융점 : 114°C

C₃₄H₃₅N₃O₄에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	74.3	6.4	7.6
실측치(%)	74.2	6.35	7.55

[실시예 67]

N-[4-[4-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.72g과 중간체 33(c) 1g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.12g을 얻었다.

융점 : 120°C

C₃₅H₃₇N₃O₄에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	74.6	6.6	7.45
실측치(%)	74.2	6.5	7.6

[실시예 68]

N-[4-[2-[[2-(4-메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(k) 0.95g을 커플링시키고 아세토니트릴로

부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 179℃

C₃₂H₃₁N₃O₃에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 76.0	6.2	8.3
실측치(%) : 76.0	6.1	8.1

[실시예 69]

N-[4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(f) 1g을 커플링시키고 아세트니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 1g을 얻었다.

용점 : 112℃

C₃₃H₃₃N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.0	6.2	7.8
실측치(%) : 74.1	6.2	7.7

[실시예 70]

N-[4-[5-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]펜틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(1) 1.15g을 커플링시키고 에테르로 연마하여, 표제 화합물 0.41g을 얻었다.

용점 : 110℃

C₃₅H₃₇N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.6	6.6	7.45
실측치(%) : 74.3	6.6	7.4

[실시예 71]

N-[4-[4-[[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-7-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-7-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 33(c) 1.3g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.85g을 얻었다.

용점 : 155℃

C₃₆H₃₉N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.8	6.6	7.1
실측치(%) : 72.7	6.9	7.05

[실시예 72]

N-[4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(a) 0.98g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.12g을 얻었다.

용점 : 157℃

C₃₅H₃₇N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.5	6.4	7.25
실측치(%) : 71.9	6.4	7.2

[실시예 73]

N-[4-[3-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.72g과 중간체 33(f) 0.9g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.89g을 얻었다.

융점 : 158℃

C₃₃H₃₂FN₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 71.65	5.8	3.4	7.6
실측치(%) : 71.9	6.1	3.25	7.7

[실시예 74]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 33(b) 1.2g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.78g을 얻었다.

융점 : 175℃

C₃₃H₃₀FN₃O₄(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 70.1	5.7	3.5	7.65
실측치(%) : 69.9	5.5	3.1	7.45

[실시예 75]

N-[4-[4-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.6g과 중간체 33(a) 0.7g을 커플링시키고 아세트니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.35g을 얻었다.

융점 : 174℃

C₃₄H₃₄N₄O₆에 대한 원소 분석치

C	H	F
이론치(%) : 68.7	5.8	9.4
실측치(%) : 68.6	5.7	9.5

[실시예 76]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.6g과 중간체 33(b) 0.63g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

융점 : 197℃

C₃₂H₃₀N₄O₆에 대한 원소 분석치

C	H	F
이론치(%) : 67.8	5.3	9.9
실측치(%) : 67.4	5.3	9.7

[실시예 77]

N-[4-[5-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]펜틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(l) 1g을 커플링시키고 아세트니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.29g을 얻었다.

융점 : 130℃

C₃₅H₃₆FN₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 72.3	6.2	3.3	7.2

실측치(%) : 71.9 6.2 3.2 7.1

[실시예 78]

N-[4-[4-[2-(4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(h) 0.93g을 커플링시키고 에테르로 연마하여, 표제 화합물 0.31g을 얻었다.

융점 : 182°C

C₃₅H₃₇N₃O₄에 대한 원소 분석치

C H F

이론치(%) : 74.6 6.6 7.5

실측치(%) : 74.2 6.6 7.8

[실시예 79]

N-[4-[2-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(e) 0.94g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.17g을 얻었다.

융점 : 179°C

C₃₄H₃₅N₃O₅에 대한 원소 분석치

C H F

이론치(%) : 72.2 6.2 7.4

실측치(%) : 72.3 6.0 7.8

[실시예 80]

N-[4-[4-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(c) 1g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.12g을 얻었다.

융점 : 170°C

IR : 1645(CONH), 1620(CO) 및 3300cm⁻¹(NH)에서 신호 포함

[실시예 81]

N-[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9, 10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-니트로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(f) 0.88g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.29g을 얻었다.

융점 : 192°C

C₃₃H₃₂N₄O₆에 대한 원소 분석치

C H F

이론치(%) : 68.3 5.6 9.65

실측치(%) : 67.8 5.6 9.4

[실시예 82]

N-[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(f) 0.93g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.27g을 얻었다.

융점 : 180°C

C₃₄H₃₅N₃O₅에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 72.2 6.2 7.4

실측치(%) : 72.0 6.1 7.6

[실시예 83]

N-[4-[2-[(페닐메틸)에틸아미노]에톡시]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 36(i) 0.9g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.34g을 얻었다.

융점 : 157°C

C₃₁H₂₉N₃O₃에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 75.7	5.9	8.5
실측치(%) : 75.3	5.9	8.4

[실시예 84]

N-[4-[4-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(a) 1.04g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.65g을 얻었다.

융점 : 142°C

IR : 1675(CONH), 1610(CO) 및 3250cm⁻¹(NH)에서 신호 포함

[실시예 85]

N-[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-10-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.87g과 중간체 33(b) 1g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.42g을 얻었다.

융점 : 182°C

C₃₃H₃₃N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.0	6.2	7.8
실측치(%) : 73.5	6.1	7.8

[실시예 86]

N-[4-[4-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9,10-디히드로-7-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-7-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(a) 0.97g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.17g을 얻었다.

융점 : 172°C

C₃₅H₃₇N₃O₅·0.5 H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 71.4	6.5	7.1
실측치(%) : 71.5	6.4	6.9

[실시예 87]

N-[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 36(d) 1g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.26g을 얻었다.

융점 : 113°C

C₃₂H₃₁N₃O₄S에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 69.4	5.6	7.6	5.8
실측치(%) : 69.3	5.5	7.4	5.8

[실시예 88]

N-[4-[3-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크

리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 38(d) 1.09g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 50mg을 얻었다.

용점 : 158°C

$C_{34}H_{35}N_3O_4S$, 0.5H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 69.1	6.1	7.1	5.4
실측치(%) : 69.4	5.9	6.9	5.6

[실시예 89]

N-[4-[[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 38(d) 1.28g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.37g을 얻었다.

용점 : 184-186°C

$C_{34}H_{35}N_3O_5S$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N	S
이론치(%) : 68.3	5.9	7.0	5.4
실측치(%) : 68.1	5.9	6.8	5.2

[실시예 90]

N-[4-[[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9, 10-디히드로-5-플루오로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-플루오로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.9g과 중간체 38(d) 1.1g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 120-130°C

$C_{33}H_{32}FN_3O_4S$, 0.5H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	F	N	S
이론치(%) : 66.6	5.6	3.2	7.1	5.4
실측치(%) : 66.6	5.6	3.1	6.9	5.3

[실시예 91]

N-[4-[[2-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9, 10-디히드로-5-메틸티오-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-메틸티오-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 33(b) 0.74g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 190°C

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$, 0.5H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 68.7	5.9	7.3
실측치(%) : 68.5	6.1	7.2

[실시예 92]

N-[4-[2-[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9, 10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.27g과 중간체 33(b) 1.5g을 커플링시키고 이소프로판올/디이소프로필에테르로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 119°C

$C_{33}H_{33}N_3O_4$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.0	6.2	7.8
실측치(%) : 73.5	6.2	7.6

[실시예 93]

N-[4-[3-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘 카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 38(c) 1.3g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.9g을 얻었다.

용점 : 160℃

C₃₄H₃₅N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.2	6.3	7.5
실측치(%) : 72.3	6.3	7.5

[실시예 94]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸아미노]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.4g과 중간체 43 1.4g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.2g을 얻었다.

용점 : 196℃

C₃₃H₃₄N₄O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.9	6.1	9.9
실측치(%) : 69.8	6.3	10.0

[실시예 95]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5, 8-디메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5, 8-디메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 33(b) 0.67g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.15g을 얻었다.

용점 : 196℃

C₃₄H₃₅N₃O₆, 0.5H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.13	6.14	7.11
실측치(%) : 68.99	5.76	7.18

[실시예 96]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5, 7-디메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

중간체 44 1.4g과 중간체 33(b) 1.2g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.25g을 얻었다.

용점 : >260℃

C₃₄H₃₅N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 70.09	6.35	7.01
실측치(%) : 70.20	6.06	7.22

[실시예 97]

N-[4-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-6,7,8-트리메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

중간체 45 0.6g과 중간체 33(b) 0.6g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 158℃

C₃₅H₃₇N₃O₇에 대한 원소 분석치

C	H	N
---	---	---

이론치(%) : 68.72 6.10 6.87

실측치(%) : 68.69 6.32 6.40

[실시예 98]

N-[4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐)메틸]아미노]프로폭시]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

중간체 40 0.5g 및 3,4-디메톡시벤젠메탄아민 0.5g의 혼합물을 140℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서 물을 가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 건조 유기층을 농축시켜서 고체를 얻고, 이 고체를 디클로로메탄:메탄올(9:1)을 사용하여 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성되는 고체를 벤젠으로부터 결정화시켜서 표제 화합물 50mg을 얻었다.

용점 : 138-139℃

C₃₂H₃₁N₃O₅(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 70.3 5.9 7.7

실측치(%) : 70.1 5.9 7.5

[실시예 99]

N-[4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 옥살레이트

에탄올 10ml 중의 실시예 41의 화합물 0.55g 및 옥살산 이수화물 0.126g의 용액을 2분 동안 비등시켰다. 냉각 및 스크래칭시킨 후에 결정화가 일어났다. 결정을 여과해내고 건조시켜서 표제 화합물 0.55g을 얻었다.

용점 : 155-160℃

C₃₆H₃₇N₃O₈(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 66.6 5.9 6.4

실측치(%) : 66.3 5.9 6.3

[실시예 100]

N-[4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 말레에이트

에탄올 50ml 중의 실시예 41의 화합물 0.55g 및 말레산 0.130g의 용액을 2분동안 비등시켰다. 냉각 및 스크래칭시킨 후에, 결정화가 일어났다. 결정을 여과해내고 건조시켜서 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 205℃

C₃₈H₃₉N₃O₈에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 68.5 5.9 6.3

실측치(%) : 68.2 5.9 6.2

[실시예 101]

N-[4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 히드로클로라이드

에탄올 50ml 중의 실시예 41의 화합물 0.55g의 고온 용액을 약간 과량의 에테르성 염산 용액으로 처리하였다. 이어서, 이 용액을 농축시켜서 발표체를 얻고, 이 발표체를 이소프로판올로 연마하여 결정으로서 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 165℃

C₃₄H₃₆ClN₃O₄ · H₂O에 대한 원소 분석치

C H N

이론치(%) : 67.5 6.4 7.0

실측치(%) : 67.6 6.3 7.0

[실시예 102]

N-[4-[4-[[[3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 N⁺ 락테이트

이소프로판올 30ml 중의 실시예 41의 화합물 0.55g 및 L- 락트산 0.95g의 용액을 2분 동안 비등시켰다. 냉각 및 스크래칭시킨 후에 결정화가 일어났다. 결정을 여과해내고 건조시켜서 표제 화합물 0.45g을 얻었다.

용점 : 120℃

$C_{37}H_{41}N_3O_7$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.4	6.6	6.5
실측치(%) : 69.5	6.5	6.6

[실시예 103]

N-[3-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 옥살레이트

DMF 30ml 중의 5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.63g의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DMF 3.9ml 중의 중간체 51 1.23g을 가한 후에 디시클로헥실카르보디이미드 0.8g을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 묽은 수산화나트륨 용액으로 처리한 다음, 염화메틸렌으로 추출하였다. 합한 건조 유기 추출물을 증발시켜서 오일을 얻고, 이 오일을 염화메틸렌:메탄올(99:1)을 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.1g을 얻었다.

용점 : 126℃

$C_{33}H_{32}F_1N_3O_4 \cdot C_2H_2O_4(H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 63.5	5.5	2.9	6.3
실측치(%) : 63.9	5.4	2.8	6.2

하기 화합물들을 실시예 103과 유사한 방법으로 제조하였다.

[실시예 104]

N-[3-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.5g과 중간체 48(b) 1.22g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 고체로서 표제 화합물 0.47g을 얻었다.

용점 : 124℃

$C_{34}H_{35}N_3O_6$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 70.2	6.1	7.2
실측치(%) : 70.1	6.1	7.05

[실시예 105]

N-[3-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로필]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 옥살레이트

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.26g과 중간체 51 1.23g을 커플링시켜서 표제 화합물 1.13g을 얻었다.

용점 : 112-114℃

$C_{34}H_{35}N_3O_5 \cdot C_2H_2O_4(0.5H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 65.0	5.8	6.3
실측치(%) : 65.2	6.2	6.2

[실시예 106]

N-[3-[2-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복스아미드의 푸마레이트

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.34g과 중간체 48(a) 0.4g을 커플링시켜서 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 155℃

[실시예 107]

N-[3-[2-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.36g과 중간체 48(a) 0.4g을 커플링시켜서 표제 화합물 0.13g을 얻었다.

용점 : 140℃

[실시예 108]

N-[4-[4-[[[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]-2-메톡시페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.38g과 중간체 55 0.5g을 커플링시키고 고체로서 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.36g을 얻었다.

용점 : 114-115℃

C₃₆H₃₉N₃O₆에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 70.92	6.45	6.89
실측치(%) : 70.98	6.19	6.79

[실시예 109]

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)에틸]아미노]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.99g과 중간체 59 1.2g을 커플링시키고, 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 1.3g을 얻었다.

용점 : 228-234℃

C₃₄H₃₄N₄O₅, 0.5 H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.48	6.00	9.50
실측치(%) : 69.27	5.87	9.37

[실시예 110]

N-[4-[2-(2,3-디히드로-5,6-디메톡시-1H-이소인돌-2-일)에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.54g과 중간체 60 0.6g을 커플링시키고 메탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 215-225℃

NMR : d 2.85(4H,s,N-(CH₂)₂-Ph), 3.7(6H,s,2×OMe), 3.8(3H,s,OMe), 3.9(4H,s,2×N-CH₂-Ph)에서 신호 포함

[실시예 111]

9,10-디히드로-5,8-디메톡시-N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)프로필]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5,8-디메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 16(a) 0.83g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.1g을 얻었다.

용점 : 140℃

C₃₇H₃₉N₃O₇, H₂O에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 67.77	6.30	6.40
실측치(%) : 67.44	5.94	6.80

[실시예 112]

9,10-디히드로-5-메톡시-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)-1-히드록시에틸]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.49g과 중간체 63 0.5g을 커플링시키고 아세토니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.8g을 얻었다.

용점 : 160-165℃

C₃₄H₃₃N₃O₆, H₂O에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	68.33	5.90	7.09
실측치(%)	68.51	5.74	7.25

[실시에 113]

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[[[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)에틸]메틸아미노]메틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.53g과 중간체 67 0.7g을 커플링시키고 염화메틸렌/디에틸에테르로부터 침전시켜 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 202℃

C₃₆H₃₆N₄O₅, 1.25 H₂O에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	68.71	6.48	8.90
실측치(%)	68.68	6.27	8.52

[실시에 114]

N-[4-[[[2-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에틸]메틸아미노]메틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.1g과 중간체 70 1.43g을 커플링시키고 메탄올로부터 결정화시킨 후에, 황색 결정으로서 표제 화합물 0.75g을 얻었다.

용점 : 170℃

C₃₅H₃₆N₄O₅·0.5 H₂O에 대한 원소 분석치

	C	H	N
이론치(%)	69.63	6.51	9.28
실측치(%)	69.69	6.30	9.10

[실시에 115]

5-플루오로-9,10-디히드로-N-[2-메톡시-4-[3-[(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)프로필]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.5g과 중간체 16(a) 0.63g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 128℃

NMR : d 3.6(3H, s, OMe), 3.8(6H, s, 2 x OMe), 9.15(1H, s, NHC=O), 11.35(1H, s, NH 아크리돈)에서 신호 포함

[실시에 116]

N-[4-[[[3-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]티오]페닐]-9,10-디히드로-5-(메틸티오)-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸티오-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.3g과 중간체 38(d) 0.36g을 커플링시키고 메탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.13g을 얻었다.

용점 : 142℃

NMR : d 2.2(3H, s, SMe); 2.45(3H, s, NMe); 3.7(6H, s, 2 x OMe)

[실시에 117]

N-[4-[3-[[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]프로필]-2-메톡시페닐]-9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9,10-디히드로-5-메틸-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.75g과 중간체 30 1g을 커플링시키고 메탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.1g을 얻었다.

용점 : 111℃

NMR : d 2.18(3H, s, NCH₃); 2.55(3H, s, CH₃ 아크리돈); 3.42(2H, s, N-CH₂-Ph); 3.9(9H, 3s, 3 x OMe)에서 신호 포함

[실시에 118]

N-[2-메톡시-4-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 16(b) 0.86g을 커플링시키고 아세트 니트릴로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 200℃

NMR : d 1.4(2H, t, CH₃-CH₂); 3.7(6H, s, 2 x OMe)에서 신호 포함

[실시예 119]

N-[4-[4-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]-2-부테닐]페닐]-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 154mg과 중간체 72 210mg을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 80mg을 얻었다.

용점 : 140℃

C₃₄H₃₃N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.55	6.07	7.67
실측치(%) : 74.17	6.08	7.61

[실시예 120]

N-[4-[3-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]-1-프로페닐]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.95g과 중간체 74 1.1g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.7g을 얻었다.

용점 : 200℃

C₃₄H₃₃N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.45	5.90	7.45
실측치(%) : 72.46	6.04	7.61

[실시예 121]

5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6-메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-9,10-디히드로-4-아크리딘카르복사미드

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.5g과 중간체 76 0.48g을 커플링시키고 피리딘/물로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.4g을 얻었다.

용점 : 260℃

C₃₃H₃₁N₃O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 74.28	5.86	7.87
실측치(%) : 74.29	6.06	8.02

[실시예 122]

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-N-[3-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

5-플루오로-9,10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 79 1.3g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.25g을 얻었다.

용점 : 128℃

C₃₄H₃₂FN₃O₄(1.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 68.90	5.95	3.20	7.09
실측치(%) : 68.84	5.67	3.01	6.88

[실시예 123]

9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[3-[3-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)프로필]페

닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.2g과 중간체 79 1.2g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 138-140°C

C₃₅H₃₅N₃O₅(H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 70.56	6.26	7.05
실측치(%)	: 70.55	6.25	7.06

[실시예 124]

N-[4-[3-[[[(3, 4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]-2-히드록시프로폭시]페닐]-9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1g과 중간체 81 1.3g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.7g을 얻었다.

용점 : 175°C

C₃₄H₃₅N₃O₇에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 68.33	5.90	7.03
실측치(%)	: 68.38	5.82	6.86

[실시예 125]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[3-[[[(3, 4, 5-트리메톡시페닐)메틸]메틸아미노]프로폭시]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.5g과 중간체 83 1.3g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 186°C

C₃₅H₃₇N₃O₇에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 68.72	6.10	6.87
실측치(%)	: 68.82	6.08	6.83

[실시예 126]

5-플루오로-9, 10-디히드로-N-[2-메톡시-5-[2-(1, 2, 3, 4-테트라히드로-6, 7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드의 푸마레이트

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 1.0g과 중간체 86 1.2g을 커플링시켜 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 166-168°C

C₃₈H₃₆FN₃O₉(H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 63.76	5.35	5.87
실측치(%)	: 63.78	5.15	6.10

[실시예 127]

9, 10-디히드로-9-옥소-N-[4-[3-(1, 2, 3, 4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐)프로폭시]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 88 0.9g을 커플링시키고 에탄올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 182°C

C₃₂H₂₉N₃O₃(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N	
이론치(%)	: 74.98	5.90	8.20
실측치(%)	: 74.88	5.81	8.16

[실시예 128]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-7-메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.7g과 중간체 90 0.7g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.65g을 얻었다.

용점 : 213-216°C

$C_{33}H_{31}N_3O_4(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 73.04	5.94	7.74
실측치(%) : 73.27	5.94	7.82

[실시예 129]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[3-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.5g과 중간체 92 0.57g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.15g을 얻었다.

용점 : 152°C

$C_{34}H_{33}N_3O_5(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 71.30	5.98	7.33
실측치(%) : 71.33	5.77	7.16

[실시예 130]

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-N-[3-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.5g과 중간체 92 0.57g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.35g을 얻었다.

용점 : 178°C

$C_{33}H_{30}FN_3O_4(0.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	F	N
이론치(%) : 70.70	5.57	3.38	7.49
실측치(%) : 70.80	5.36	3.34	7.34

[실시예 131]

N-[5-[2-[[3,4-디메톡시페닐]메틸]메틸아미노]에틸]-2-메톡시페닐]-5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사아미드

5-플루오로-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.8g과 중간체 95 1g을 커플링시켜서 표제 화합물 0.5g을 얻었다.

용점 : 140-142°C

$C_{37}H_{36}FN_3O_3(1.5 H_2O)$ 에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 62.35	5.5	5.9
실측치(%) : 62.4	5.1	5.8

[실시예 132]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-5,6-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사아미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.19g과 중간체 97 0.22g을 커플링시키고 피리딘/물로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.32g을 얻었다.

용점 : 235-237°C

NMR : d 2.6-3.0(8H, m, 2 x N-(CH₂)₂-Ar), 3.6(2H, s, N-CH₂-Ar), 3.75(6H, bs, OCH₃), 4(3H, s, OCH₃), 6.5-8.5(12H, m, 방향족)에서 신호 포함

C₃₄H₃₃N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.45	5.90	7.45
실측치(%) : 72.38	5.80	7.41

[실시에 133]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7,8-트리메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 0.26g과 중간체 99 0.3g을 커플링시키고 이소프로판올로부터 결정화시킨 후에, 표제 화합물 0.3g을 얻었다.

용점 : 222-226℃

NMR : d 2.4-2.9(8H, m, 2 x N-(CH₂)₂-Ar), 3.45(2H, s, N-CH₂-Ar), 3.7(9H, bs, OCH₃), 3.9(3H, s, OCH₃), 6.2-8.4(11H, m, 방향족)에서 신호 포함

C₃₅H₃₅N₃O₆(0.5 H₂O)에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 69.75	6.02	6.97
실측치(%) : 69.46	6.14	6.84

[실시에 134]

5-아미노-N-[4-[4-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]메틸아미노]부틸]페닐]-9, 10-디히드로-9-옥소-4-아크리딘카르복사미드

에탄올 40ml 중의 실시에 75의 화합물 0.15g의 현탁액을 10% 탄소상 팔라듐 70mg의 존재 하에 실온에서 수소화시켰다. 수소 흡수가 완료된 후에, 혼합물을 영화메틸렌 50ml로 희석시켰다. 촉매를 여과해내고, 용액을 진공 하에 농축시켜서 황색 고체로서 표제 화합물 85mg을 얻었다.

용점 : 250℃

C₃₄H₃₆N₄O₄에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.31	6.42	9.92
실측치(%) : 72.38	6.69	9.06

[실시에 135]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드

DMF 50ml 중의 디시클로헥실카르보디이미드 22.76g을 0℃에서 유지시킨 DMF 300ml 중의 9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카르복실산 28.9g 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 15.66g의 교반 혼합물에 적가시킨 후에, DMF 150ml 중의 중간체 101 33.5g을 적가시켰다. 0℃에서 4시간 및 실온에서 2일후에, 혼합물을 여과시키고, 여액을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 1N 수산화나트륨 중에서 용해시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 물로 세척하고, 건조시킨 다음, 증발시켜서 고체 잔사를 얻었다. 이것을 비등 피리딘 500ml 중에 용해시키고, 용액을 여과시켜 투명하게 하였다. 투명 용액을 물 10ml로 희석시키고, 생성물을 냉각시켜 결정화시켜서 표제 화합물 52.82g을 얻었다.

용점 : 215-225℃

NMR : d 2.60-2.95(m, 8H, CH₂), 3.85(s, 2H, N⁻CH₂⁻ Ph), 3.72(s, 6H, OMe); 4.05(s, 3H, OMe 아크리돈), 6.78(2s, 2H, Ar, 이소퀴놀리닐), 7.20-7.88(m, 8H, Ar), 8.48(t, 2H, H₁ 및 H₈ 아크리돈), 10.60(s, 1H, CONH), 12.32(s, 1H, NH 아크리돈)포함

C₃₄H₃₃N₃O₅에 대한 원소 분석치

C	H	N
이론치(%) : 72.45	5.90	7.45
실측치(%) : 72.07	5.96	7.35

[실시에 136]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복사미드의 말레에이트

실시에 135의 화합물 100mg을 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물(1:1) 50ml 중에 용해시키고, 말레산 22mg을 가하였다. 혼합물을 투명한 용액이 얻어질 때까지 비등시키고 용액을 진공하에서 증발시켰다. 잔사를

고온 메탄올 중에 용해시키고 냉각시켜서 황색 침상 결정으로서 표제 화합물 90mg을 얻었다.

용점 : 171-187°C

동일한 방식으로 실시예 135의 화합물의 다음의 염을 제조하였다.

푸마레이트 : 용점 : 170-203°C

숙시네이트 : 용점 : 135-143°C

L(+)-타르트레이트 : 용점 : 165-180°C

[실시예 137]

9, 10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-N-[4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-6,7-디메톡시-2-이소퀴놀린)에틸]페닐]-4-아크리딘카르복시아미드의 염산염

실시예 135의 화합물 100mg을 메탄올 및 디클로로메탄의 혼합물(4:1)중에 용해시키고, 과량의 메탄올성 염화수소를 가하였다. 용매화물을 회수하고, 디에틸에테르를 가하고 여과시킨 후에 표제 화합물 대략 100mg을 얻었다.

용점 : 225°C(용매를 점진적으로 잃으면서 부드럽게 됨)

[실시예 138]

차이니스 햄스터 난소 세포에 있어서 MDR 억제제의 시험관내 세포 독성

다약물 내성 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포주 CH^RC5를 캐나다 토론토에 소재하는 프린세스 마가레트(Princess Margaret) 병원의 링(V Ling) 박사로부터 얻고, 95% 공기 및 5% CO₂의 습윤 대기 중에서, 티미딘, 아데노신, 10% 태 송아지 혈청, 2mM L-글루타민 [F1000사 제품], 100유닛/ml의 페니실린 및 100mg/ml의 스트렙토마이신으로 보충된 α-최소 필수 배지 중에서 고착-의존성 단일층으로서 유지시켰다. 세포를 EDTA로 분리시킨 후에 1주일에 2회 배양 플라스크 내로 계대 배양하였다.

CH^RC5 세포를 마이크로타이터 플레이트 중에 10⁴ 세포/웰의 농도로 접종하였다. 24시간 후에, 배지를 제거하고 MDR 억제제의 연속 2배 희석액을 함유하는 신선한 배지 0.1ml로 대체시켰다. 각각의 MDR 억제제를 1250에서 20nM로 2배 희석하여 중첩하여 검정하였다. 각 컬럼의 마지막 웰은 독소루비신의 부재 하에 MDR 억제제의 최고 용량에서의 독성 부재를 증명하기 위하여 사용하였다. 다른 대조 조건을 각 마이크로타이터 플레이트에 대하여 분석하였다. 즉, 세포 단독(1 웰), 독소루비신단독 (7개의 웰), 아미오다론(5mM에서 시작하는 2배의 희석 범위; 각각 2개의 웰) 상에서 분석하였다. 독소루비신 10mg/ml의 용액을 0.1ml를 가하였다. 72시간 배양후에, 세포 생존성을 3-[4, 5-디메틸티아졸-2-일]-2, 5-디페닐테트라졸륨브로마이드(MTT; 시그마사 제품)가 양청색의 포르마잔 생성물로 환원되는 것으로서 측정하였다. 특히, 인산염 완충액 식염수에서 제조된 MTT 5mg/ml 용액 20ml를 각각의 웰에 가하였다. 37°C에서 4시간 배양시킨 후에, 배지를 통기시키고, 디메틸설폭시드 0.1ml로 대체시켰다. 격렬하게 진탕한 후에, 생성된 포르마잔 생성물의 양을 550nm에서 흡광도로 측정하였다. 흡광도는 웰 중 생존하는 세포수와 직접적으로 관련이 있다.

세포 독성 계산을 각각의 조건에 대한 2개의 웰의 평균에 대하여 수행하였다. 독소루비신 단독으로 처리한 세포에 대하여 흡광도의 50% 감소를 나타내는 각각의 MDR 억제제의 농도가 EC₅₀ 값을 제공하는 것으로 결정하였다.

[결과]

상기 시험에서, 상기 특정 실시예의 화합물들은 0.018 내지 0.72mM 범위의 EC₅₀ 값을 나타냈다. 따라서, 예를 들면 실시예 1의 화합물은 아미오다론(EC₅₀ 3mM) 및 베라파밀(3mM)을 포함하는 프로토타입(prototype) MDR 억제제보다 적어도 100배 이상 효력이 있는, 0.02mM의 EC₅₀ 값을 나타냈다.

실시예 1의 화합물을 생쥐에 경구 투여하면 300mg/kg 이하의 단일 투여량에서는 가시적인 독성 효과를 나타내지 않았다.

다음은 본 발명에 따른 제약 조성물의 예이다. 이후 사용되는 '유효 성분'이란 용어는 본 발명의 화합물을 의미하고, 예를 들면, 실시예 1의 화합물일 수 있다.

[실시예 A-경구용 정제]

1정 당 함량(mg)

유효성분	50.0
미세결정 셀룰로오스	110.0
락토오스	67.5
글리콜산나트륨 전분	20.0
스테아르산 마그네슘	2.5
총량	250.0

약물을 250mm 시이브를 통하여 체질한 후에, 상기 5종의 분말을 블렌더 중에서 친밀하게 혼합하고 타정기 중에서 약 0.95cm(3/8인치) 표준 요면 펀치 상에서 타정하였다.

[실시예 b-경구용 캡슐제]

1캡슐 당 함량(mg)

유효성분	50.0
미세결정 셀룰로오스	66.5
락토오스 USP	66.5
글리콜산나트륨 전분	15.0
스테아르산 마그네슘	2.0
총량	200.0

약물을 250mm 시이브를 통하여 체질한 후에, 상기 5종의 분말을 블렌더 중에서 친밀하게 혼합하고 충전기 상에서 No. 2 경질 젤라틴 캡슐 외피 내에 충전시켰다.

[실시에 C-정맥 투여용 주사제(10ml 중 10mg)]

% w/w

유효성분	0.1
암 화학치료제	필요량
주사용수	100.0 까지
묽은 염산	pH3 까지

유효 성분(및 적절한 경우 암 화학치료제)을 주사용수 중에 혼합시키면서 용해시키고, pH가 3.0이 될 때까지 산을 천천히 가하였다. 용액을 질소로 스파징(sparging)시키고 0.22 μ 구멍 크기의 멸균 필터를 통하여 여과 멸균시켰다. 무균 조건하에서 이 멸균 용액을 멸균 앰플 내에 넣고, 앰플을 화염 밀봉시켰다.

[실시에 D-경구용 시럽제]

% w/v

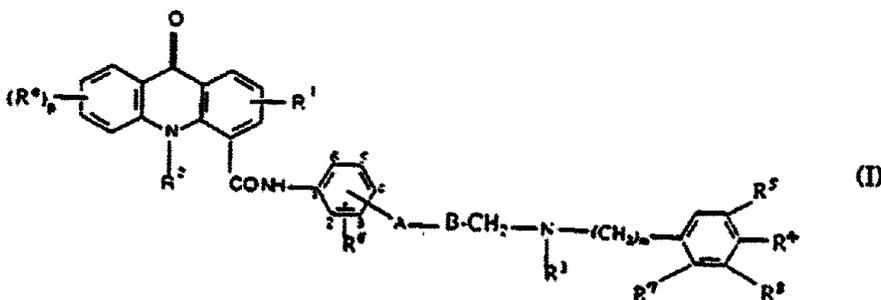
유효성분	2.0
암 화학치료제	필요량
묽은 염산	pH 3.0 까지
소르비톨 용액	60v/v
향미제	필요량
증류수	100 까지

유효성분(및 적절한 경우 암 화학치료제)을 pH가 3.0이 될 때까지 염산을 점차적으로 가하여 교반시키면서 약간의 물 중에 용해시켰다. 소르비톨 용액, 향미제 및 잔류량의 물을 가하고, pH를 3.0으로 다시 조정하였다. 이 시럽을 적절한 필터 패드를 통하여 여과하여 투명하게 하였다.

(57) 청구의 범위

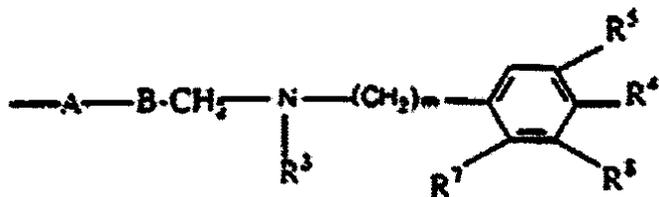
청구항 1

하기 일반식 (I)의 화합물, 그의 염 및 용매화물.



상기 식에서, R⁰는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬티오, 아미노 또는 니트로기를 나타내고; p는 1을 나타내거나, 또는 R⁰가 C₁₋₄ 알콕시를 나타내는 경우에 2 또는 3을 나타내고; R¹은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 C₁₋₄ 알킬티오기를 나타내고; R²는 수소 원자 또는 C₁₋₄ 알킬기를 나타내고; A는 산소 또는 황원자, 결합 또는 (CH₂)₁ NR⁹기(여기에서, 1은 0 또는 1을 나타내고, R⁹는 수소 원자 또는 메틸기를 나타냄)를 나타내고; B는 히드록실기에 의하여 치환되거나 또는 치환되지 않은 C₁₋₄ 알킬렌 사슬을 나타내거나(단, A가 산소 또는 황원자 또는

$(\text{CH}_2)_1 \text{NR}^9$ 기를 나타내는 경우에, 히드록실기 및 잔기 A는 동일 탄소 원자에 결합될 수 없음), 또는 A가 결합을 나타내는 경우에 B는 C_{2-4} 알킬렌 사슬을 나타낼 수도 있고; R^3 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고; m은 1 또는 2를 나타내고; R^4 는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬티오기를 나타내고; R^5 는 수소 원자 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고; R^6 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고; R^7 은 수소 원자를 나타내거나 또는 R^3 및 R^7 은 함께 $-(\text{CH}_2)_n$ -기(여기서, n은 1 또는 2를 나타냄)를 형성하고; R^8 는 수소 원자 또는 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고;



기는 카르복스아미드 치환체에 대하여 벤젠 고리의 3 또는 4위치에 결합되고, 단 이 기가 벤젠 고리의 3위치에 결합될 경우에 R^6 은 벤젠 고리의 6 위치에 결합되어야 한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^0 가 수소 또는 불소 원자 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬티오기를 나타내고 R^1 이 수소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^0 기가 아크리돈 분자의 5 위치에 위치한 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 가 수소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 5

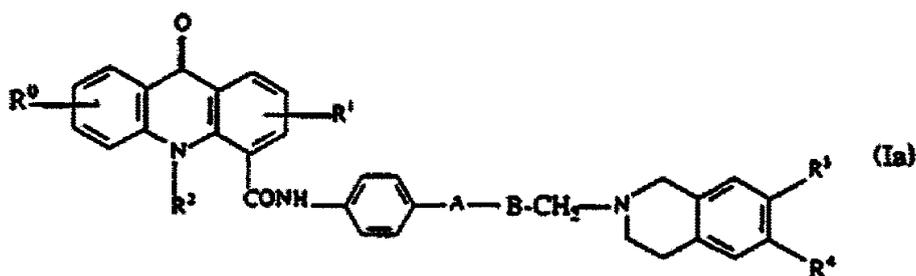
제1항에 있어서, R^4 및 R^5 가 각각 C_{1-4} 알콕시기를 나타내고, R^8 이 수소 원자를 나타내는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, m이 1을 나타내고, R^3 및 R^7 이 함께 $-(\text{CH}_2)_2$ -기를 형성하는 화합물.

청구항 7

하기 일반식 (Ia)의 화합물, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 용매화물.



상기 식에서, R^0 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, 또는 니트로기를 나타내고; R^1 은 수소 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬티오기를 나타내고; R^2 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고; A는 산소 또는 황원자, 또는 결합을 나타내고; B는 비치환 C_{1-4} 알킬렌 사슬을 나타내고; R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알콕시기를 나타낸다.

청구항 8

제7항에 있어서, R^0 가 수소 또는 불소 원자, 또는 C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬기를 나타내고; R^1 및 R^2 가 각각 수소 원자를 나타내고, R^4 및 R^5 가 각각 C_{1-4} 알콕시기를 나타내는 화합물.

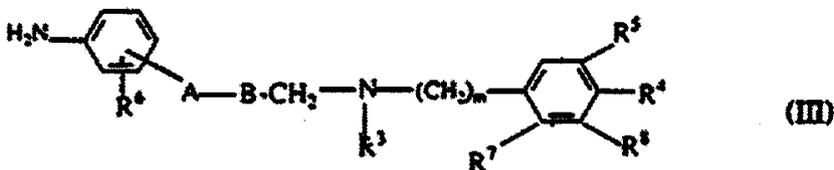
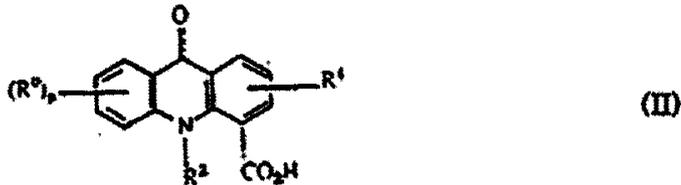
제13항에 있어서, 단위 투여량 형태의 제약 조성물.

청구항 17

암 치료에 있어서 항종양 약물과 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 사용하기 위한 복합 제제로서 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 항종양 약물을 함유하며, 상기 항종양 약물은 빈카 알칼로이드, 안트라사이클린, 탁솔 및 그의 유도체, 포도필로독신, 미톡산트론, 악티노마이신, 콜히신, 그라미시딘 D 및 암사크린의 군으로부터 선택되는 것인 제품.

청구항 18

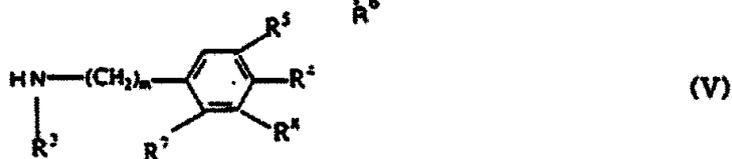
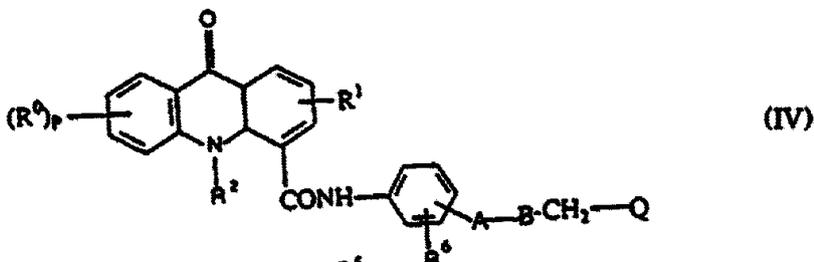
(A) 하기 일반식(II)의 화합물을 커플링제의 존재 하에 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조방법.



상기 식에서, R^0 , p , R^1 , R^2 , A , B , R^3 , m , R^4 내지 R^8 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 19

하기 일반식(IV)의 화합물을 산 수용체의 존재하에 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조방법.



상기 식에서, R^0 , p , R^1 , R^2 , A , B , R^3 , m , R^4 내지 R^8 은 제1항에서 정의한 바와 같고, Q 는 할로겐 원자를 나타낸다.

청구항 20

제18항에 있어서, 후속 단계로서 염 형성 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 후속 단계로서 염 형성 단계를 포함하는 방법.