



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년02월02일 10-0676114 2007년01월24일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2004-7004899	(65) 공개번호	10-2004-0048926
(22) 출원일자	2004년04월02일	(43) 공개일자	2004년06월10일
심사청구일자	2004년04월02일		
번역문 제출일자	2004년04월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/010722	(87) 국제공개번호	WO 2003/031444
국제출원일자	2002년09월25일	국제공개일자	2003년04월17일

(30) 우선권주장 01123908.4 2001년10월05일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 아오야마즈네히사
일본가나가와쎄후지사와시쇼난다이5-25-2벨-뉴쇼난다이205

가와사끼겐이찌
일본가나가와쎄후지사와시후지사와968-1라이온스플라자쇼난후지사와
506

마스부찌미야꼬
일본가나가와쎄요꼬하마시사카에꾸나가누마쵸191-1파로스-도쯔까
406

오쯔까다쯔오
일본가나가와쎄가마꾸라시가미마찌야615

사까따기요아끼
일본가나가와쎄사가미하라시가미쯔루마52-15-202

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 김경미

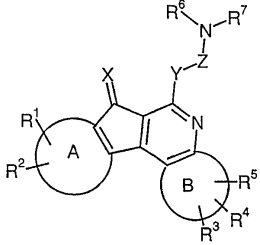
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 향암 활성을 갖는 폴리시클릭 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I 을 갖는 신규한 폴리시클릭 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 (식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 고리 A, 고리 B, X, Y 및 Z 는 청구범위 및 발명의 상세한 설명에서 정의된 바와 같다). 상기 화합물은 항암 활성을 가지며, 암 치료를 위해 유용하다.

[화학식 I]

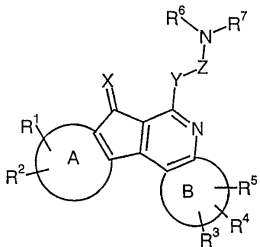


특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I 의 신규 폴리시클릭 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



(식 중,

고리 A 는 R¹ 및 R² 에 의해 치환될 수 있는, 피리딘, 피라진, 피리다진 또는 피리미딘 고리이며;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로겐, (C1-C5)알킬, 히드록시, 메르캅토, (C1-C5)알콕시, (C4-C7)시클로알킬옥시, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬옥시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬술폰닐, (C1-C5)알킬술폰닐, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노, 디-(C1-C5)-알킬아미노 또는 -Y'-Z'-N(R⁶)(R⁷) 이며;

(Y' 은 O, S 또는 N(R⁹) 이거나 (R⁹ 은 수소 또는 (C1-C5)알킬이다); 또는 Y' 이 N(R⁹) 인 경우, N(R⁹) 은 N(R⁶) 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성하고; Z' 은 (C2-C5)알킬렌이거나; Z' 은 N(R⁶) 및 (NR⁹) 과 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 Z' 은 N(R⁶) 과 함께 지방족 고리를 형성하고; R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 및/또는 디-(C1-C5)-알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개 치환기로 임의 치환된 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C3-C7)시클로알킬, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬, 페닐(C1-C5)알킬, 나프틸(C1-C5)알킬 또는 테트라히드로나프틸(C1-C5)알킬이거나; 또는

R⁶ 및 R⁷ 은 인접 질소와 함께 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 지방족 고리를 형성하거나; R⁶ 은 인접 질소 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 R⁶ 은 인접 질소, N(R⁹) 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성한다);

고리 B 는 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 R³, R⁴ 및 R⁵ 로 임의 치환된 (C1-C5)알킬렌디옥시기로 치환된 벤젠 고리이며;

R³, R⁴ 및 R⁵ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, (C1-C5)알킬, (C1-C5)할로게노-알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)할로게노-알콕시, (C3-C5)알케닐옥시, (C4-C7)시클로알킬옥시, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬옥시, 페닐 (C1-C5)알킬옥시, 나프틸(C1-C5)알킬옥시, 테트라히드로나프틸(C1-C5)알킬옥시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬숄 피닐, (C1-C5)알킬숄포닐, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 또는 디-(C1-C5)-알킬아미노이고;

X 는 O 또는 N-O-R⁸ 이며 (R⁸ 은 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬, 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 페닐(C1-C5)알킬, 나프틸(C1-C5)알킬 또는 테트라히드로나프틸(C1-C5)알킬이다);

Y 는 O, S 또는 N(R⁹) 이거나 (R⁹ 는 수소 또는 (C1-C5)알킬이다); 또는 Y 가 N(R⁹) 인 경우, N(R⁹) 는 N(R⁶) 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성하고;

Z 는 (C1-C5)알킬 라디칼(들)로 임의 치환된 (C2-C5)알킬렌이거나; Z 는 N(R⁶) 및 N (R⁹) 와 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 Z 는 N(R⁶) 과 함께 지방족 고리를 형성하고;

R⁶ 및 R⁷ 은 독립적으로 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 및/또는 디-(C1-C5)-알킬아미노로 임의 치환된 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬, 페닐 (C1-C5)알킬, 나프틸(C1-C5)알킬 또는 테트라히드로나프틸(C1-C5)알킬이거나; 또는

R⁶ 및 R⁷ 은 인접 질소와 함께 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 지방족 고리를 형성하거나; R⁶ 은 인접 질소 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 R⁶ 은 인접 질소, N(R⁹) 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성한다).

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 고리 A 가 피리딘 고리인 폴리시클릭 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 고리 B 가 벤젠, 나프탈렌 또는 벤조[1,3]디옥솔로 고리인 폴리시클릭 화합물.

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 고리 B 가 벤젠 고리인 폴리시클릭 화합물.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 수소, (C1-C5)알킬 또는 -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 수소, -CH₃ 또는 -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 7.

제 5 항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 수소인 폴리시클릭 화합물.

청구항 8.

제 5 항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 -CH₃ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 9.

제 5 항에 있어서, R¹ 및 R² 중 하나가 -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 10.

제 5 항에 있어서, R¹ 이 수소이고, R² 가 -CH₃ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 11.

제 5 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 수소인 폴리시클릭 화합물.

청구항 12.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, X 가 O, NOH 또는 NOCH₃ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, X 가 O 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 14.

제 12 항에 있어서, X 가 NOCH₃ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 15.

제 12 항에 있어서, X 가 NOH 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 16.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 이 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 또는 $-NH-CH_2CH_2-(\text{피롤리딘-1-일})$ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 이 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 18.

제 16 항에 있어서, $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ 이 $-NH-CH_2CH_2-(\text{피롤리딘-1-일})$ 인 폴리시클릭 화합물.

청구항 19.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^3 , R^4 및 R^5 가 하기와 같은 폴리시클릭 화합물:

- a) 모두 수소이거나,
- b) 하나는 플루오로이고 나머지 두개는 수소이거나,
- c) 하나는 히드록시이고 나머지 두개는 수소이거나,
- d) 하나는 OCH_3 이고 나머지 두개는 수소이거나, 또는
- e) 하나는 수소이고, 다른 하나는 히드록시이고, 나머지 하나는 CH_3 임.

청구항 20.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^3 , R^4 및 R^5 가 하기와 같은 폴리시클릭 화합물:

- a) 모두 수소이거나,
- b) R^3 , R^4 는 수소이고 R^5 는 히드록시이거나,
- c) R^3 , R^4 는 수소이고 R^5 는 OCH_3 이거나, 또는
- d) R^3 은 수소이고, R^4 는 메틸이고, R^5 는 히드록시임.

청구항 21.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리시클릭 화합물:

- a) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- c) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- e) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- f) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- g) 3-알릴옥시-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- h) 3-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- i) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- j) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-인데노[1,2-a]펜안트렌-7-온,
- k) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-7-온,
- l) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- m) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- n) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- o) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- p) 3-메톡시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- q) 3-히드록시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- r) 3-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- s) 3-메톡시-6-(2-메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- t) 3-메톡시-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- u) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- v) 3-히드록시-6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- w) 6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- x) 6-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- y) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- z) 6,11-비스-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,

- aa) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- bb) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- cc) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- dd) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-8-메틸-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- ee) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- ff) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 옥심,
- gg) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 0-메틸-옥심 및
- hh) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 0-메틸-옥심.

청구항 22.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리시클릭 화합물:

- a) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- c) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- e) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- f) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- g) 3-히드록시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- h) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- i) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온, 및
- j) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온.

청구항 23.

활성 성분으로서 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 폴리시클릭 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 암치료용 약학 조성물.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여용으로 적합한 암치료용 약학 조성물.

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

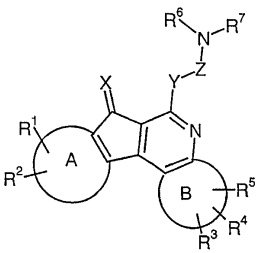
청구항 31.

삭제

청구항 32.

하기 화학식 I 의 폴리시클릭 화합물의 제조 방법에 있어서,

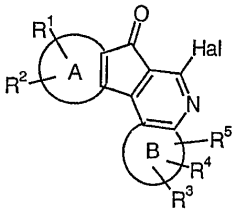
[화학식 I]



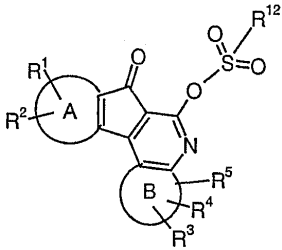
(식 중, 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y 및 Z 는 제 1 항에 정의된 바와 같고 X 는 O 이다),

하기 화학식 VI 또는 화학식 VII 의 화합물을 하기 화학식 VIII 의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 VI 의 화합물의 -Hal 또는 화학식 VII 의 화합물의 -OS(O₂)R¹² 를 -Y-Z-N(R⁶)(R⁷) 로 치환하는 것이 포함되는 방법:

[화학식 VI]

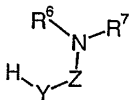


[화학식 VII]



(식 중, 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 는 제 1 항에서 정의된 바와 같으며; Hal 은 할로겐이고; R¹² 는 (C1-C5)알킬, (C1-C5)할로게노알킬, 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸이다),

[화학식 VIII]



(식 중, R⁶, R⁷, Y 및 Z 는 제 1 항에서 정의된 바와 같다).

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

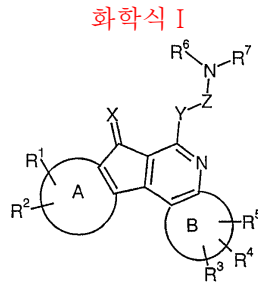
삭제

명세서

본 발명은 항암 활성을 갖는 신규 폴리시클릭 화합물, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물, 의학적 치료에 있어서의 이들 화합물의 용도 뿐만 아니라 상기 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

치환 아미노알킬아미노 라디칼을 측쇄로 갖는 인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 유도체는 항암 활성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 예를 들어 6-(2-디메틸-아미노-에틸아미노)-3-히드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 그의 유도체는 Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. 의 [EP 0713870 (1996)] 에 상기 활성을 갖는 것이 개시되어 있다. 그러나, 그 항암 활성은 암 치료를 위해 충분치 못할 수 있으므로, 보다 강력한 항암 화합물이 요구된다.

본 발명의 목적은 암 치료를 위해 보다 강력한 화합물을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명은 하기 화학식 I 의 신규 폴리시클릭 화합물 뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



(식 중,

고리 A 는 R¹ 및 R² 에 의해 치환될 수 있는, 질소-함유 5 또는 6 원 헤테로방향족 고리이며;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C5)알킬, 히드록시, 메르캅토, (C1-C5)알콕시, (C4-C7)시클로알킬옥시, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬옥시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬술피닐, (C1-C5)알킬술포닐, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노, 디-(C1-C5)-알킬아미노 또는 -Y'-Z'-N(R^{6'})(R^{7'}) 이며;

(Y' 은 O, S 또는 N(R^{9'}) 이거나 (R^{9'} 은 수소 또는 (C1-C5)알킬이다); 또는 Y' 이 N(R^{9'}) 인 경우, N(R^{9'}) 은 N(R^{6'}) 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성하고;

Z' 은 (C2-C5)알킬렌이거나; Z' 은 N(R^{6'}) 및 (NR^{9'}) 과 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 Z' 은 N(R^{6'}) 과 함께 지방족 고리를 형성하고;

R^{6'} 및 R^{7'} 은 독립적으로 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 및/또는 디-(C1-C5)-알킬아미노 라디칼(들)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개 치환기로 임의 치환된 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C3-C7)시클로알킬, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬 또는 아릴(C1-C5)알킬이거나; 또는

R^{6'} 및 R^{7'} 은 인접 질소와 함께 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 지방족 고리를 형성하거나; R^{6'} 은 인접 질소 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 R^{6'} 은 인접 질소, N(R^{9'}) 및 Z' 과 함께 지방족 고리를 형성한다);

고리 B 는 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 R³, R⁴ 및 R⁵ 로 임의 치환된 (C1-C5)알킬렌디옥시기로 치환된 벤젠 고리이며;

R³, R⁴ 및 R⁵ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, (C1-C5)알킬, (C1-C5)할로게노-알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)할로게노-알콕시, (C3-C5)알케닐옥시, (C4-C7)시클로알킬옥시, (C3-C7)시클로알킬 (C1-C5)알킬옥시, 아릴 (C1-C5)알킬옥시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬술피닐, (C1-C5)알킬술포닐, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 또는 디-(C1-C5)-알킬아미노이고;

X 는 O 또는 N-O-R⁸ 이며 (R⁸ 은 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬, 아릴, 또는 아릴(C1-C5)알킬이다);

Y 는 O, S 또는 N(R⁹) 이거나 (R⁹ 는 수소 또는 (C1-C5)알킬이다); 또는 Y 가 N(R⁹) 인 경우, N(R⁹) 는 N(R⁶) 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성하고;

Z 는 (C1-C5)알킬 라디칼(들)로 임의 치환된 (C2-C5)알킬렌이거나; Z 는 N(R⁶) 및 N (R⁹) 와 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 Z 는 N(R⁶) 과 함께 지방족 고리를 형성하고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아미노 또는 디-(C1-C5)-알킬아미노 라디칼(들)로 임의 치환된 수소, (C1-C5)알킬, (C3-C5)알케닐, (C4-C7)시클로알킬, (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬 또는 아릴(C1-C5)알킬이거나; 또는

R^6 및 R^7 은 인접 질소와 함께 산소, 질소 및/또는 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개 헤테로원자(들)을 임의로 포함하는 지방족 고리를 형성하거나; R^6 은 인접 질소 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성하거나; 또는 R^6 은 인접 질소, N(R^9) 및 Z 와 함께 지방족 고리를 형성한다).

본 발명의 또다른 목적은 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 의학적 치료, 특히 암 치료에 있어서의 상기 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 상기 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

달리 명시되지 않는 한, 하기 정의는 본원에서 본 발명을 설명하기 위해 사용되는 다양한 용어의 의미 및 범위를 예시하고 정의하기 위해 설정된 것이다.

본 명세서에서, "질소-함유 5 또는 6 원 헤테로방향족 고리" 라는 용어는 하나 이상의 질소 원자를 함유할 수 있고, 또한 N, S 및 O 로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(들)을 함유하는 5 내지 6 원 방향족 고리 라디칼을 나타내기 위해 사용된다. 바람직하게는, "질소-함유 5 또는 6 원 헤테로방향족고리" 는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피롤, 트리아졸 등을, 보다 바람직하게는 피리딘을 나타낸다.

본원에서 사용되는 "알킬" 이라는 용어는 단독으로 또는 조합되어, 탄소수 최대 12, 바람직하게는 최대 5 의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로필 (이소-부틸), 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, 및 1,1-디메틸에틸 (t-부틸) 을, 보다 바람직하게는 탄소수 최대 4 인 것을 나타낸다. 알킬기는 비치환되거나, 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개 치환기, 가장 바람직하게는 1 개 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아세톡시, 알킬카르보닐옥시, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및/또는 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본원에서 사용되는 "알케닐" 이라는 용어는 단독으로 또는 조합되어, 하나 이상의 올레핀계 이중 결합 (예를 들어, 알릴 및 부테닐이 포함됨) 을 갖고, 화학식 C_mH_{2m-1} (m 은 2 이상의 정수이며, 바람직하게는 m 은 3 내지 7, 보다 바람직하게는 3 내지 5 의 정수이다) 를 갖는 알킬에 대해 정의된 탄화수소쇄를 나타낸다.

"알킬렌" 이라는 용어는 탄소수 1 내지 5 의 바이라디칼 분지형 또는 비분지형 탄화수소쇄, 예컨대 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌, 프로필렌, 트리메틸렌 및 테트라메틸렌을 나타낸다. 알킬렌기는 비치환되거나, 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개 치환기, 가장 바람직하게는 1 개 치환기로 치환될 수 있다. 치환기는 히드록시, 알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아세톡시, 알킬카르보닐옥시, 알콕시카르보닐, 카르바모일 및/또는 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

"아릴" 이라는 용어는 방향족 카르보시클릭 라디칼, 즉 6 또는 10 원 방향족 또는 부분 방향족 고리, 예컨대 페닐 (즉 "Ph"), 나프틸 또는 테트라히드로나프틸, 바람직하게는 페닐 또는 나프틸, 가장 바람직하게는 페닐을 나타낸다. 아릴 부분은 할로젠, 바람직하게는 불소, 염소, 알콕시카르보닐 (예컨대 메톡시카르보닐), 알킬카르보닐옥시 (예컨대 아세톡시), 시아노, 알킬, 알콕시, 페닐, 페녹시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬티오, 히드록시, 알킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴, 술파모일 (즉 H_2NSO_2-), 아미노, 1,3-디옥솔릴 및/또는 1,4-디옥솔릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개, 가장 바람직하게는 1 개의 치환기로 임의 치환된다. 특히 바람직한 치환기는 알킬, 알콕시, 히드록시, 할로젠, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬티오, 술파모일, 벤질 또는 헤테로시클릴이다.

"아릴(C1-C5)알킬" 이라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 아릴로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 아릴(C1-C5)알킬의 아릴기는 할로젠, 바람직하게는 불소, 염소, 알콕시카르보닐 (예컨대 메톡시카르보닐), 알킬카르보닐옥시 (예컨대 아세톡시), 시아노, 알킬, 알콕시, 페닐, 페녹시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬티오, 히드록시, 알

킬카르보닐아미노, 헤테로시클릴, 술포모일, 아미노, 1,3-디옥솔릴 및/또는 1,4-디옥솔릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개, 가장 바람직하게는 1 개 치환기로 치환될 수 있다. 아릴(C1-C5)알킬의 특히 바람직한 치환기는 알콕시, 히드록시, 할로젠, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노 또는 알킬티오이다.

"알콕시" 라는 용어는 -O-R' 기를 나타낸다 (R' 은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다).

"시클로알킬" 이라는 용어는 탄소수 3-7, 바람직하게는 탄소수 4-7, 보다 바람직하게는 탄소수 4-6 의 포화, 시클릭 탄화수소기, 즉 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 등을 나타낸다. 시클로알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환기는 알킬, 페닐, 아미노, 히드록시 및/또는 할로젠으로부터 선택된다.

"시클로알킬 알킬" 이라는 용어는 탄소수 3 내지 7, 바람직하게는 탄소수 3 내지 6 의 1 가 카르보시클릭 라디칼을 갖는, 탄소수 1 내지 5, 바람직하게는 탄소수 1 내지 3 의 직쇄 또는 분지쇄 1 가 포화 지방족 탄소 라디칼을 나타낸다.

"지방족 고리" 라는 용어는 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개, 바람직하게는 1 내지 2 개의 헤테로원자(들)을 포함할 수 있는, 탄소수 3 내지 7, 바람직하게는 탄소수 3 내지 6 의 1 가 카르보시클릭 라디칼, 예컨대 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 및 시클로헥산을 나타낸다. 헤테로원자(들)을 포함하는 지방족 고리의 예에는 모르폴린 고리, 티오모르폴린 고리, 피롤리딘 고리, 피페리딘 고리 및 피페라진 고리가 있다.

"알킬티오" 라는 용어는 R"-S- 기를 나타낸다 (R" 은 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다).

"아미노" 라는 용어는 -NH₂ 기를 나타내며, 당분야에 공지된 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐기, 아세틸기, 알콕시카르보닐기 또는 벤질기 등에 의해 보호되는 아미노기가 포함된다.

"할로젠" 이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

"헤테로원자" 라는 용어는 산소, 질소 및 황을 나타낸다.

"히드록시" 라는 용어는 -OH 기를 나타낸다.

"시아노" 라는 용어는 -CN 기를 나타낸다.

"메르캡토" 라는 용어는 -SH 기를 나타낸다.

"시클로알킬 알킬옥시" 라는 용어는 R'''-O- 기를 나타낸다 (R''' 은 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 알킬기이다).

"알킬술피닐" 이라는 용어는 R''''-SO- 기를 나타낸다 (R'''' 은 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다).

"알킬술포닐" 이라는 용어는 R''''-SO₂- 기를 나타낸다 (R'''' 은 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다).

"할로게노 알킬" 이라는 용어는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬을 나타낸다.

"알케닐옥시" 라는 용어는 R''''''-O- 기를 나타낸다 (R'''''' 은 상기 정의된 바와 같은 알케닐기이다).

"시클로알킬옥시" 라는 용어는 R''''''-O- 기를 나타낸다 (R'''''' 은 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬기이다).

"모노- 및 디-알킬아미노" 라는 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬기 또는 디-알킬기로 치환된 아미노기, 즉 알킬-NH- 및 디알킬일-N- 을 나타낸다.

"(C1-C5)알킬렌디옥시기를 갖는 벤젠 고리" 라는 용어는 바람직하게는 벤조[1,3]디옥솔 및 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신, 가장 바람직하게는 벤조[1,3]디옥솔을 나타낸다.

본 발명에 있어서, "~ 로 임의 치환된" 이라는 표현은 치환이 하나 이상의 위치, 바람직하게는 1 내지 3 개 위치에서 있을 수 있으며, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 독립적으로 명시된 선택사항들로부터 선택됨을 나타낸다.

"약학적으로 허용가능한 염"이란 화학식 I의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며, 적합한 무독성 유기 또는 무기 산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성되는 종래 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 나타낸다. 산-부가 염의 샘플에는 무기산, 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산에서 유래되는 것들, 및 유기산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 살리실산, 메탄술폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등에서 유래되는 것들이 포함된다. 염기-부가 염의 샘플에는 칼륨, 나트륨, 암모늄, 및 4 차 수산화암모늄, 예컨대 예를 들어 수산화테트라메틸암모늄에서 유래되는 것들이 포함된다. "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어에는 또한 화학식 I의 폴리시클릭 화합물의 전구약물 또는 이들의 대응 염이 포함된다.

"약학적으로 허용가능한", 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 전구약물 등은 특정 화합물이 투여되는 대상체에 대해 약리학적으로 허용가능하며 실질적으로 무독성임을 나타낸다.

"약학 활성 대사물"이란 약학적으로 허용가능하고 효과적인, 화학식 I의 화합물의 대사 산물을 나타낸다.

"전구약물"이라는 용어는 생리학적 조건 하에 또는 가용매분해에 의해, 임의의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있는 화학식 I의 화합물을 나타낸다. 전구약물은 대상체에 투여될 때 불활성일 수 있지만, 생체 내에서 화학식 I의 활성 화합물로 전환된다.

바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 고리 A가 R¹ 및 R²에 의해 치환될 수 있는 질소-함유 5 또는 6 원 헤테로방향족 고리인 화학식 I의 화합물이 포함된다. 바람직하게는, 고리 A는 피리딘, 피라진, 피리다진 또는 피리미딘 고리이며, 보다 바람직하게는 피리딘 고리이다.

바람직한 구현예에 있어서, 고리 B는 R³, R⁴ 및 R⁵로 임의의 치환되는 (C1-C5)알킬렌디옥시기를 갖는 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 벤젠 고리이다.

더욱 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 고리 B가 벤젠 고리, 나프탈렌 고리 또는 (C1-C5)알킬렌디옥시기를 갖는 벤젠 고리인 화학식 I의 화합물이 포함된다. 보다 바람직하게는 고리 B는 벤젠 고리 또는 벤조[1,3]디옥솔이다. 가장 바람직하게는 고리 B는 벤젠 고리이다.

바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 R¹ 및 R² 중 하나가 수소, (C1-C5)알킬 또는 -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂인 화학식 I의 화합물이 포함된다. 보다 바람직하게는, R¹ 및 R² 중 하나는 수소, -CH₃ 또는 -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂이다.

또다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 R¹이 수소이고 R²가 -CH₃인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

또다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 R¹ 및 R²가 수소인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

더욱 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 X가 O, N-OH 또는 N-OCH₃인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

더욱 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 -Y-Z-N(R⁶)(R⁷)이 -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)₂ 또는 -NH-CH₂CH₂- (피리딘-1-일)인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에는 R³, R⁴ 및 R⁵가 수소이거나, 하나는 플루오로이고 나머지 2개는 수소이거나, 하나는 히드록시이고 나머지 2개는 수소이거나, 하나는 OCH₃이고 나머지 2개는 수소이거나, 또는 하나는 수소이고, 또 하나는 히드록시이고 나머지 하나는 CH₃인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

가장 바람직하게는, 본 발명에는 R³, R⁴ 및 R⁵가 수소이거나, R³, R⁴가 수소이고 R⁵가 히드록시이거나, R³, R⁴가 수소이고 R⁵가 OCH₃이거나, 또는 R³이 수소이고, R⁴가 메틸이고, R⁵가 히드록시인 화학식 I의 폴리시클릭 화합물이 포함된다.

본 발명에 따라 바람직한 폴리시클릭 화합물은 하기와 같다:

- a) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- c) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- e) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- f) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- g) 3-알릴옥시-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- h) 3-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- i) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- j) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-인데노[1,2-a]펜안트렌-7-온,
- k) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-7-온,
- l) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- m) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- n) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- o) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- p) 3-메톡시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- q) 3-히드록시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- r) 3-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- s) 3-메톡시-6-(2-메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- t) 3-메톡시-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- u) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- v) 3-히드록시-6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- w) 6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- x) 6-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- y) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,
- z) 6,11-비스-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온,

- aa) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- bb) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- cc) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- dd) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-8-메틸-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- ee) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- ff) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 옥심,
- gg) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 0-메틸-옥심 및
- hh) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 0-메틸-옥심.

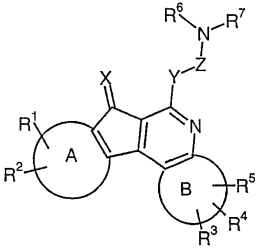
본 발명에 따라 더욱 바람직한 폴리시클릭 화합물은 하기와 같다:

- a) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- c) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- e) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- f) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- g) 3-히드록시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온
- h) 3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온,
- i) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온 및
- j) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조 [c]플루오렌-7-온.

본 발명의 화학식 I 의 폴리시클릭 화합물은 하기 방법을 통해 제조될 수 있다:

하기 화학식 I 의 폴리시클릭 화합물의 제조 방법에는,

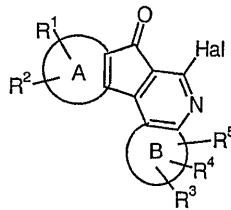
[화학식 I]



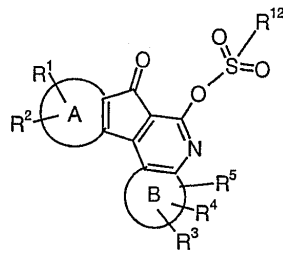
(식 중, 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y 및 Z 는 상기에 정의된 바와 같고 X 는 O 이다),

하기 화학식 VI 또는 화학식 VII 의 화합물을 하기 화학식 VIII 의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 VI 의 화합물의 -Hal 또는 화학식 VII 의 화합물의 -OS(O₂)R¹² 를 -Y-Z-N(R⁶)(R⁷) 로 치환하는 것이 포함된다:

화학식 VI

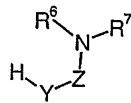


화학식 VII



(식 중, 고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 는 상기 정의된 바와 같으며; Hal 은 할로젠이고; R¹² 는 (C1-C5)알킬, (C1-C5)할로게노알킬 또는 아틸이다),

화학식 VIII



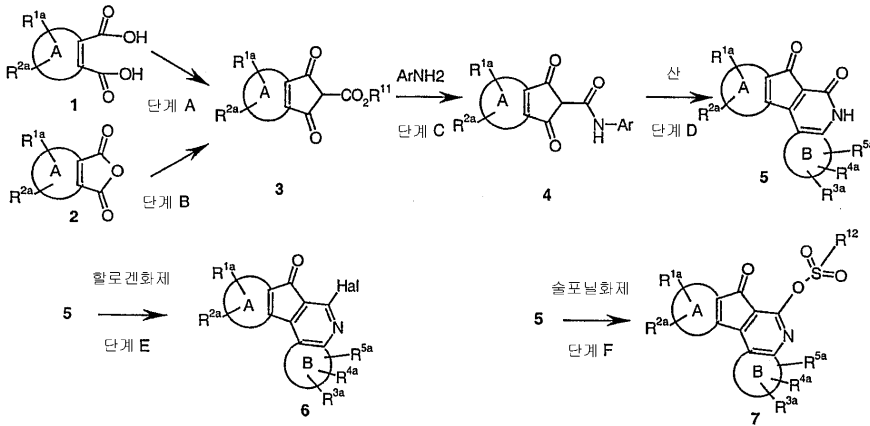
(식 중, R⁶, R⁷, Y 및 Z 는 상기 정의된 바와 같다).

보다 상세하게는, 본 발명의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다:

공정 1

주요 중간체인 화합물 6 및 7 은 하기 순서도 1 에 따라 제조될 수 있다:

순서도 1: 주요 중간체의 제조.



순서도 1 에서 기호의 정의는 하기와 같다. Hal 은 할로겐이다. R^{11} 은 (C1-C5)알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이다. R^{1a} 및 R^{2a} 는 각각 R^1 및 R^2 이거나, 또는 공지된 방법 자체에 의해 각각 R^1 및 R^2 로 전환될 수 있는 보호 R^1 및 보호 R^2 이다. R^{12} 는 (C1-C5)알킬, 예컨대 메틸, (C1-C5)할로게노알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 또는 아릴, 예컨대 p-메틸페닐 및 페닐이다. R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 는 각각 상기 정의된 R^3 , R^4 및 R^5 와 같거나; 또는 공지된 방법 자체에 의해 각각 R^3 , R^4 및 R^5 로 용이하게 전환될 수 있는 보호 R^3 , 보호 R^4 및 보호 R^5 이다. $ArNH_2$ 는 R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 로 임의 치환된 아닐린 유도체이다. 고리 A 및 고리 B 의 정의는 상기 정의된 바와 같다.

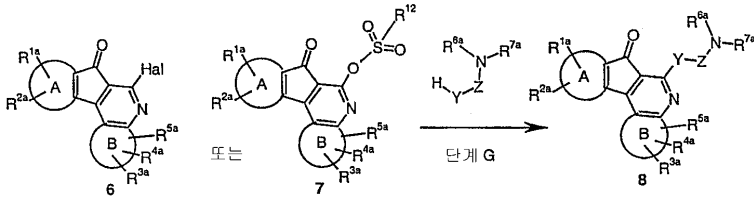
예를 들어, 전형적으로 디카르복실산 1 은 1) 화합물 1 을 아세트산 무수물 중에 환류시킨 후, 2) 염기, 예컨대 아세트산 무수물 중 트리에틸아민의 존재 하에 생성되는 산 무수물을 아세트아세트산 에스테르로 실온에서 처리함으로써 화합물 3 으로 전환된다 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983). 화합물 3 은 또한 디카르복실산 무수물 2 로부터 아세트아세트산 에스테르 및 염기, 예컨대 아세트산 무수물 중 트리에틸아민으로 실온에서 처리하여 제조될 수 있다 (Binder D., Monatshefte für Chemie, Vol. 105, PP. 179-186, 1974). 화합물 4 는 화합물 3 을 $ArNH_2$ 와 불활성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 가열하여 수득된다. 반응 온도는 $40^\circ C$ 내지 $160^\circ C$, 바람직하게는 80 내지 $110^\circ C$ 이다. 화합물 4 를 산, 예컨대 폴리인산, 트리플루오로메탄 술폰산 및 술폰산 중에 가열함으로써, 아마이드 4 를 고리화하여 폴리시클릭 락탐 5 를 수득할 수 있다. 화합물 5 는 할로겐화제, 예컨대 티오닐 클로라이드, 티오닐 브로마이드, 인옥시-클로라이드, 인 클로라이드 및 인 브로마이드에 의해 할로겐화될 수 있다. 상기 반응을 위해 바람직한 온도는 실온 내지 환류 온도, 가장 바람직하게는 $50^\circ C$ 내지 $110^\circ C$ 범위이다. 이에 따라, 주요 중간체 6 이 합성될 수 있다. 화합물 5 를 술폰화제, 예컨대 메탄술폰닐 클로라이드, 벤젠술폰닐 클로라이드, p-톨루엔술폰닐 클로라이드 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물로 처리함으로써, 화합물 5 가 술폰화될 수 있다. 전형적으로 화합물 5, 술폰화제 및 상전이 촉매, 예컨대 테트라부틸암모늄 브로마이드는 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 및 염기, 예컨대 수산화나트륨 함유 물의 혼합물 중에 현탁되며, 혼합물은 수시간 내지 수일, 전형적으로 하룻밤 동안 강력히 교반된다.

화합물 6 의 R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 하나가 알콕시, 예컨대 메톡시인 경우, 상기 알콕시기는 황산에 의해 $160^\circ C$ 에서 절단되어, 히드록시 유도체가 얻어질 수 있다. 생성 페놀기는 공지된 방법 자체에 의해 추가 개질될 수 있다. 예를 들어, 화학식 6 을 갖는 페놀이 (C1-C5)알킬 할라이드, 아릴(C1-C5)알킬 할라이드, (C3-C5)알케닐 할라이드, (C4-C7)시클로알킬 할라이드 및 (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬 할라이드로 처리되는 경우, (C1-C5)알콕시, 아릴(C1-C5)알킬옥시, (C3-C5)알케닐옥시, (C4-C7)시클로알킬옥시 및 (C3-C7)시클로알킬(C1-C5)알킬옥시 유도체가 각각 제조될 수 있다.

활성 폴리시클릭 화합물은 순서도 2 에 나타낸 바와 같이, 6 또는 7 을 $HY-Z-N(R^{6a})(R^{7a})$ (다양한 아민, 알콜 및 티올) 과 반응시킴으로써, 주요 중간체 6 또는 7 로부터 합성될 수 있다. Y 및 Z 의 정의는 상기 정의된 바와 같으며, R^{6a} 및 R^{7a} 는 하기에 정의된다.

공정 2

순서도 2: 주요 중간체의 개질.



순서도 2 에서 기호들의 정의는 하기와 같다. Hal 은 할로젠이다. R¹² 는 (C1-C5)알킬, 예컨대 메틸, (C1-C5)할로게노알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 또는 아릴, 예컨대 p-메틸페닐 및 페닐이다. R^{3a}, R^{4a} 및 R^{5a} 는 각각 상기 정의된 R³, R⁴ 및 R⁵ 에서와 동일하거나; 공지된 방법 자체에 의해 각각 R³, R⁴ 및 R⁵ 로 용이하게 전환될 수 있는 보호 R³, 보호 R⁴ 및 보호 R⁵ 이다. R^{6a} 및 R^{7a} 는 각각 상기 정의된 R⁶ 및 R⁷ 에서와 동일하거나; 공지된 방법 자체에 의해 각각 R⁶ 및 R⁷ 로 용이하게 전환될 수 있는 보호 R⁶ 및 보호 R⁷ 이다. 고리 A, 고리 B, Y 및 Z 의 정의는 상기 정의된 바와 같다.

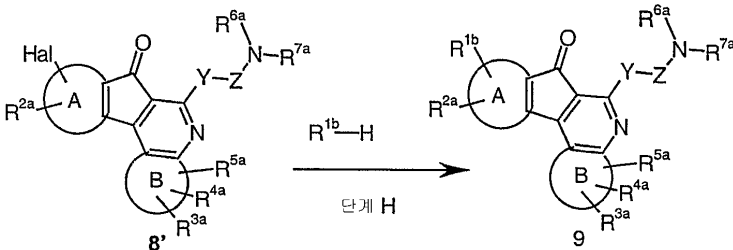
Y 가 N(R⁹) 인 경우 (R⁹ 는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다), 용매, 예컨대 피리딘 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 중에 또는 용매 없이, 6 또는 7 을 아민, HN(R⁹)Z-N(R^{6a})(R^{7a}) 로 처리함으로써, 주요 중간체 6 및 7 이 아민화될 수 있다. 상기 단계를 위한 반응 온도는 바람직하게는 0°C 내지 115°C, 가장 바람직하게는 실온 내지 100°C 이다.

Y 가 O 또는 S 인 경우, 용매, 예컨대 DMF 중 염기, 예컨대 NaH 의 존재 하에 6 또는 7 을 HY-Z-N(R^{6a})(R^{7a}) 와 반응시킴으로써, 주요 중간체 6 및 7 을 반응시킬 수 있다. 상기 단계를 위한 반응 온도는 바람직하게는 -20°C 내지 50°C, 가장 바람직하게는 0°C 내지 실온이다.

수득한 활성 폴리시클릭 화합물을 순서도 3 및/또는 순서도 4 에 나타낸 바와 같은 방법에 의해 추가 개질시킬 수 있다.

공정 3

순서도 3: 고리 A 의 추가 개질.



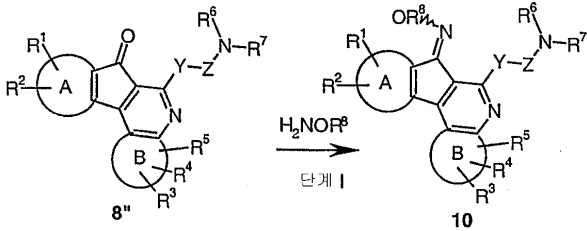
순서도 3 에서 기호들의 정의는 하기와 같다. 화합물 8' 은 순서도 2 에서의 화합물 8 과 동일하며, R^{1a} 는 할로젠이다. Hal 은 할로젠이다. R^{1b} 는 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬-아미노, 디-(C1-C5)-알킬-아미노 또는 -Y'-Z'-N(R^{6a'})(R^{7a'}) 라디칼이며, 여기서 Y' 및 Z' 은 상기 기재된 바와 동일한 정의를 가지며; R^{6a'} 및 R^{7a'} 는 각각 R^{6'} 및 R^{7'} 에서와 동일하거나; 공지된 방법 자체에 의해 각각 R^{6'} 및 R^{7'} 으로 전환될 수 있는 보호 R^{6'} 및 보호 R^{7'} 이다. R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} 및 R^{5a} 는 각각 R², R³, R⁴ 및 R⁵ 에서와 동일하거나; 공지된 방법 자체에 의해 각각 R², R³, R⁴ 및 R⁵ 로 전환될 수 있는 보호 R², 보호 R³, 보호 R⁴ 및 보호 R⁵ 이다. R^{6a} 및 R^{7a} 는 각각 R⁶ 및 R⁷ 에서와 동일하거나; 공지된 방법 자체에 의해 각각 R⁶ 및 R⁷ 로 전환될 수 있는 보호 R⁶ 및 보호 R⁷ 이다. 고리 A, 고리 B, Y 및 Z 는 상기 언급된 바와 동일한 정의를 갖는다.

고리 A 에서 고리 질소의 알파 위치가 할로젠, 예컨대 Cl 로 치환되는 경우, 상기 할로젠은 또한 순서도 2 에서 단계 G 에서와 실제로 동일한 방법에 의해, 순서도 3 에 나타내는 바와 같이 다양한 치환기, 예컨대 히드록시, (C1-C5)알콕시, 아미노, 모노-(C1-C5)-알킬아민, 디-(C1-C5)-알킬아민 또는 -Y'-Z'-N(R^{6a'})(R^{7a'}) 로 치환될 수 있다.

공정 4

폴리시클릭 화합물의 시클로펜타디엔 부분은 순서도 4 에서의 방법에 의해 추가 개질될 수 있다.

순서도 4: 시클로펜타디엔 고리의 개질.



고리 A, 고리 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Y 및 Z 는 상기 정의된 바와 동일한 정의를 갖는다.

시클로펜타디엔 부분의 케톤기는 승온, 전형적으로 약 80°C 에서, 적절한 용매, 예컨대 피리딘 중에 산, 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산 및 아세트산의 존재 또는 부재 하에 옥심 또는 다양한 옥심-에테르 (H₂N-O-R⁸) 와 반응시킴으로써 개질될 수 있다.

공정 1 내지 3 에 사용될 수 있는 보호기는 전형적으로 하기와 같이 절단될 수 있다: 1) 페놀기가 메틸 또는 벤질 에테르로 보호된 경우, 브롬화수소산 또는 황산을 이용한 산 가수분해 또는 BBr₃ 처리에 의해 보호기가 절단되어 페놀기를 얻을 수 있고, 2) 아미노기가 t-부톡시카르보닐 (Boc) 로 보호된 경우, 보호기는 산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 절단되어 아미노기를 얻을 수 있다.

화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 제조는 염 형성을 위한 종래 절차 자체로, 화학식 I 로 나타내는 화합물의 자유 염기를 산으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 상기 공정에 유용한 치료적으로 허용가능한 산의 예에는 무기산 (예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산) 및 유기산 (예컨대 옥살산, 아세트산, 포름산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 살리실산, 소르브산, 락트산, 메탄술폰산) 이 있다. 또한, 화학식 I 의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해, 수화물 또는 용매화물 및 이들의 염으로 전환될 수 있다.

화학식 I 의 폴리시클릭 화합물은 다양한 암세포주에 대해 강한 항암 활성을 나타낸다. 상기 항암 활성은 화학식 I 의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 항암제가 될 수 있음을 시사한다.

화학식 I 의 폴리시클릭 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 매우 강력한 세포독성제이다. 이들은 결장암 세포주, 비소세포성 폐암 세포주, 췌장암 세포주 및 위암 세포주 등을 포함하는 다양한 세포주에 대해 활성을 나타낸다

즉, 본 발명의 폴리시클릭 화합물은 암 치료를 위해 유용하다. 따라서, 본 발명에는 암 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 화합물의 용도 및 상기 정의된 바와 같은 폴리시클릭 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 해당 약학 조성물이 포함된다.

예를 들어, 이들은 백혈병, 임파종, 골수종, 전립선암, 유방암, 간암, 교모세포종, 난소암, 흑색종, 폐암, 결직장암, 췌장암, 위암 등의 치료에 유용하다.

본 발명의 폴리시클릭 화합물의 항암 활성을 하기와 같이 나타낼 수 있다:

항암 활성의 결정

항증식 활성 분석

암세포의 단일 현탁액을 연속 희석된 96-웰 마이크로테스트플레이트에 접종하였다. 이어서, 테스트플레이트를 4 일 동안 37℃ 에서 5% CO₂ 환경 하에 인큐베이션하였다 (2-3 ×10³ 세포/웰). 단층의 세포 성장 정도를 WST-8 (Dojindo, Japan) 을 이용하여 측정하였다. 암세포에 대한 폴리시클릭 화합물의 IC₅₀ 값을 대조군 성장의 50% OD 를 나타내는 약물 농도로 계산하였다.

HCT116 세포주 (결직장암) 의 시험관 내 성장에 대한 화학식 I 의 폴리시클릭 화합물의 항암 활성을 표 1 에 요약한다.

[표 1]

시험관 내 항암 활성	
화합물 (ng/ml)	HCT116 (결직장암) IC ₅₀
실시예 41: R0-79-2657, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온	0.35
실시예 46: R0-79-4398, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온	2.2
실시예 45: R0-79-4400, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온	3.9
실시예 47: R0-79-3533, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온	3.9
참조 화합물: 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온	12

참조 화합물은 EP 0713870 (1996) 에 항암제로서 개시되었다.

본 발명의 폴리사이클 화합물의 급성 독성 (LD₅₀) 은 마우스에서 정맥 내 투여로 조사하였다. 화합물의 LD₅₀ 값은 90 mg/Kg 초과였다.

임상적 사용을 위해, 화학식 I 의 폴리사이클 화합물, 이들의 전구약물 또는 이들의 염 형태 등은 단독 투여될 수 있지만, 일반적으로 부형제, 결합제, 유허제, 붕해제, 코팅 재료, 유화제, 현탁화제, 용매, 안정화제, 흡수 증강제 및/또는 연고 기재와 혼합하여, 의도하는 특정 용도 및 목적에 대해 적절하게 제형화된 약학 혼합물 중에 투여될 것이다. 경구, 주사, 직장 또는 국소 투여용 혼합물이 사용될 수 있다.

보다 상세하게는, 상기 언급된 바와 같이, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 전구약물을 함유하는 약제도 또한 본 발명의 목적이며, 하나 이상의 화학식 I 의 화합물과, 필요하다면 하나 이상의 기타 치료적으로 가치있는 물질을 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는, 상기 약제의 제조 방법도 또한 그러하다.

약학 조성물은, 예를 들어 정제, 코팅정, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액 형태로 경구 투여될 수 있다. 또한 투여는, 예를 들어 좌약을 이용하여 직장으로, 예를 들어 연고, 크림, 젤 또는 용액을 이용하여 국소적 또는 피하적으로; 또는 예를 들어 주사 용액을 이용하여 비경구적으로 수행될 수 있다.

정제, 코팅정, 당의정, 또는 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해서는, 본 발명의 화합물은 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 혼합될 수 있다. 정제, 당의정 또는 경질 젤라틴 캡슐을 위해 적합한 부형제의 예에는 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석 또는 스테아르산 또는 이들의 염이 포함된다.

연질 젤라틴 캡슐과 사용하기에 적합한 부형제에는, 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이 포함되지만; 활성 성분의 성질에 따라, 연질 젤라틴 캡슐에 부형제가 전혀 필요하지 않은 경우도 있을 수 있다.

용액 및 시럽을 제조하기 위해 사용될 수 있는 부형제에는, 예를 들어 물, 폴리올, 사카로오스, 전화당 및 글루코오스가 포함된다.

주사 용액을 위해 사용될 수 있는 부형제에는, 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이 포함된다.

좌약, 및 국소 또는 피하 적용을 위해 사용될 수 있는 부형제에는, 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반고체 또는 액체 폴리올이 포함된다.

약학 조성물은 또한 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 탈취제, 삼투압 변화에 대한 염, 완충액, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 기타 치료적으로 가치있는 제제를 함유할 수 있다.

요약하면, 경구 투여용 약학 제형은 과립, 정제, 당 코팅정, 캡슐, 알약, 현탁액 또는 에멀전일 수 있고, 비경구, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 주사를 위해서는 용액을 등장성으로 만들기 위한 기타 물질, 예를 들어 염 또는 글루코오스를 함유할 수 있는 멸균 수용액 형태로 사용될 수 있다. 항암제는 또한 좌약 또는 질 좌약 (pessary) 의 형태로 투여되거나, 또는 로션, 용액, 크림, 연고 또는 더스팅 파우더의 형태로 국소 적용될 수 있다.

화학식 I 의 폴리시클릭 화합물의 1 일 투여 수준은 경구 또는 비경구 경로로 투여되는 경우 5 내지 2,000 mg/m² 이다. 즉, 1 회에 1 번 또는 2 번 이상 적절히 투여하기 위한 정제 또는 캡슐은 5 mg 내지 1,000 mg 의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 어느 경우이든, 실제 투여량은 특정 환자의 체중 및 반응에 대한 것일 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 화합물의 바람직한 제조 방법을 예시하지만, 여기에 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드의 제조

5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (18 g) (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983), m-아니시딘 (17.7 ml) 및 아세트산 (9 ml) 을 톨루엔 (1,000 ml) 중에 현탁하였다. 상기 혼합물을 110 분 동안 질소 하에 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 ppt 를 흡입 수집하였다. ppt 를 톨루엔 및 디클로로메탄으로 세척하고 감압 하에 건조하여 갈색 분말을 얻었다 (21.6 g).

ESI-MS: m/z 297 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 7.00 (1H, bd, J=8.5 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.42 (1H, t-like, J=ca 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, 5 Hz), 8.71 (1H, s), 8.91 (1H, d, J= 5 Hz), 10.65 (1H, brs).

b) 3-메톡시-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

상기에서 수득한 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드 (11 g) 를 폴리인산 (Merck: 150 g) 중에 분말화시키고, 혼합물을 110°C 에서 2 시간 동안 Ar 하에 교반하였다. 냉각된 혼합물에 얼음 (400 g) 및 암모니아수를 첨가하여 pH 7 로 조정하였다. 암갈색 ppt 를 흡입 수집하고 물로 세척하여 3-메톡시-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물 (9.85 g) 을 얻었다. ESI-MS: m/z 279 (MH⁺).

c) 6-클로로-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 1c-1) 및 6-클로로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 1c-2) 의 제조

상기에서 수득한 3-메톡시-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물 (8.77 g) 을 인 옥시클로라이드 (359 g) 중에 현탁하고, 60°C 에서 3 일 동안 교반하였다. 과량의 인 옥시클로라이드를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 빙수 및 포화 탄산수소나트륨으로 처리하여 pH 약 7 로 조정하였

다. 황색 ppt 를 흡입 수집하고, 물로 세척하였다. ppt 를 디클로로메탄-메탄올-트리플루오로-아세트산 (200:2:1) 및 디클로로메탄-메탄올-트리플루오로아세트산 (200:4:1) 으로 전개된 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 크로마토그래피로 2 개의 황색 밴드를 얻었다. 첫번째 밴드를 수집하여 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하여, 극성이 더 적은 이성질체 (1.72 g) 인 6-클로로-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시에 1c-1) 을 황색 분말로 얻었다. 두번째 밴드를 수집하여 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하여, 극성이 더 큰 이성질체 (1.86 g) 인 6-클로로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온 (실시에 1c-2) 을 황색 분말로 얻었다.

6-클로로-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시에 1c-1):

ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 4.03 (3H, s), 7.47 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.96 (1H, d, 4.5 Hz), 9.73 (1H, s).

6-클로로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시에 1c-2):

ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 4.02 (3H, s), 7.51 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.00 (1H, d, 4.5 Hz).

d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

6-클로로-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시에 1c-1) (120 mg) 을 N,N-디메틸에틸렌디아민 (50 ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 55°C 에서 4 시간 동안 Ar 하에 교반하였다. N,N-디메틸에틸렌디아민을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고 황산나트륨 무수물 상에서 건조하였다. 디클로로메탄을 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올-암모니아수 (28%) = 400:20:1 및 디클로로메탄-메탄올-암모니아수 (25%) = 300:20:1 로 전개된 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.41 (6H, s), 2.72 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.82 (2H, q-like, $J=ca$ 6 Hz), 3.97 (3H, s), 7.00 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.34 (1H, brt, $J=ca$ 5 Hz), 7.55 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.81 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 2

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

실시에 1d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시에 1c-2 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

EI-MS: m/z 348 (M^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.83 (2H, q-like, $J=ca$ 6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, brt, $J=ca$ 5 Hz), 7.86 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.86 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 3

3-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

실시에 1d 와 유사한 방식으로, 3-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시에 1c-1 의 화합물 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 오렌지색 분말로 수득하였다.

EI-MS: m/z 374 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (2H, q-like, $J=\text{ca } 6$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.95 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.32 (1H, brt, $J=\text{ca } 5$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.79 (1H, d, 4.5 Hz), 9.23 (1H, brs).

실시에 4 내지 실시에 12 에 기재된 하기 화합물을 실시에 1d 와 유사한 방식으로 실시에 1c-2 의 화합물 및 적절한 아민 으로부터 제조하였다.

실시에 4

6-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시에 1c-2 의 화합물 및 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민으로부터 제조하였다. 목적 산물을 왁스성 고체 로 수득하였다.

ESI- MS: m/z 363 (MH^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.89 (2H, quintet, $J=7.0$ Hz), 2.30 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.71 (2H, dt, $J=5.5$ Hz, 7.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, $J=9.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.35 (1H, brt, $J=5.5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.82 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 5

6-(2-디에틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시에 1c-2 의 화합물 및 N,N-디에틸-1,2-에틸렌디아민으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

EI-MS: m/z 376 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.12 (6H, t, $J=7$ Hz), 2.64 (4H, q, $J=7$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.69 (2H, q-like, $J=\text{ca } 6$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.41 (1H, brt, $J=\text{ca } 5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.79 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 6

3-메톡시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시에 1c-2 의 화합물 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득 하였다.

EI-MS: m/z 374 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.84 (2H, q-like, $J=\text{ca } 6$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.35 (1H, brt, $J=\text{ca } 5$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.06 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 7

3-메톡시-6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시에 1c-2 의 화합물 및 N-(2-아미노에틸)모르폴린으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득 하였다.

EI-MS: m/z 390 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.58 (4H, m), 2.72 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (6H, m), 3.97 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.48 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.89 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.07 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 8

6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 페이스트로 수득하였다

EI-MS: m/z 362 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.34 (6H, s), 2.72 (2H, t-like, J=ca 7 Hz), 3.27 (3H, s), 3.85 (2H, t-like J=ca 7 Hz), 3.96 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.12 (1H, d, J=9 Hz), 8.81 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 9

3-메톡시-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 1-메틸피페라진으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 360 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t-like, J=ca 5 Hz), 3.75 (2H, t-like J=ca 5 Hz), 3.98 (3H, s), 7.08 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.18 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 10

6-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 N,N,2,2-테트라메틸-1,3-프로필렌디아민으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 390 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.04 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.41 (6H, s), 3.61 (2H, d, J=5 Hz), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J=9 Hz), 8.29 (1H, brt, J=5 Hz), 8.82 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 11

6-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 2-(2-아미노에틸아미노)에탄올로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI- MS: m/z 365 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 3.08 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.21 (2H, m), 3.72 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.90 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.95 (1H, d, J=5 Hz), 8.03 (1H, d, J=9 Hz), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 12

3-메톡시-6-(2-메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 N-메틸에틸렌디아민으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.51 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6 Hz), 3.82 (2H, d, J=6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 13

3-메톡시-6-[(피페리딘-2-일메틸)-아미노]-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 2-[(3-메톡시-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 제조

상기 화합물을 실시예 1c-2 의 화합물 및 2-(아미노메틸)-1-N-Boc-피페리딘으로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 왁스성 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 475 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.39 (9H, s), ca 1.7 (6H, m), 2.99 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.05 (2H, br), ca 4.6 (1H, br), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.06 (1H, br), 7.83 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, 5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz).

b) 3-메톡시-6-[(피페리딘-2-일메틸)-아미노]-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기에서 수득한 2-[(3-메톡시-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (45 mg) 를 디클로로메탄 (1 ml) 및 트리플루오로아세트산 (1 ml) 의 혼합물 중에서 85 분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 탄산수소나트륨 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜, 적색 고체 (32 mg) 를 얻었다.

ESI-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H- NMR (CDCl₃): δ 1.2 - 1.7 (4H, m), ca 1.85 (2H, m), ca 2.4 (1H, br), ca 2.65 (1H, m), ca 2.9 (1H, m), 3.16 (1H, m), ca 3.65 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.21 (1H, brt, J=5.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 5 Hz), 8.82 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 14

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[1]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드의 제조

5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[1]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (100 mg) (D. Binder, Monatshefte für Chemie, Vol. 105, PP. 179-186, 1974), m-아니시딘 (0.124 ml) 및 아세트산 (0.052 ml) 을 톨루엔 (5 ml) 중에 현탁하였다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 질소 하에 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 ppt 를 흡입 수집하였다. ppt 를 톨루엔 및 디클로로메탄으로 세척하고 감압 하에 건조하여 갈색 분말을 얻었다 (112 mg).

ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, $J=2.5$ Hz), 7.04 (1H, bd, $J=8.5$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 4.5 Hz), 7.44 (1H, t-like, 2.5 Hz), 7.70 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1.5 Hz), 10.79 (1H, s).

b) 3-메톡시-5H-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

상기에서 수득한 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[1]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드 (87 mg) 를 폴리인산 (Merck: 2.5 g) 중에 분말화시키고, 혼합물을 120°C 에서 2 시간 동안 Ar 하에 교반하였다. 냉각된 혼합물에 빙수 (25 ml) 및 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 pH 7 로 조정하였다. 암갈색 ppt 를 흡입 수집하고 물로 세척하여, 3-메톡시-5H-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물 (51 mg) 을 얻었다. ESI-MS: m/z 279 (MH^+).

c) 6-클로로-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-1) 및 6-클로로-3-메톡시-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-2) 의 제조

상기에서 수득한 3-메톡시-5H-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-5H-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 (54 mg) 의 혼합물 및 DMF (0.1 ml) 를 인 옥시클로라이드 (2 ml) 중에 현탁하고, 3 시간 동안 환류시켰다. 과량의 인 옥시클로라이드를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물 및 포화 탄산수소나트륨으로 처리하여 pH 약 7 로 조정하였다. 오렌지색 ppt 를 흡입 수집하고 물로 세척하였다. ppt 를 디클로로메탄-메탄올 (200:1) 및 디클로로메탄-메탄올 (200:2) 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 크로마토그래피로 2 개의 황색 밴드를 얻었다. 첫번째 밴드를 수집하고 증발시켜, 극성이 더 적은 이성질체 (11.3 mg) 인 6-클로로-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-1) 을 황색 분말로 얻었다. 두번째 밴드를 수집하고 증발시켜, 극성이 더 큰 이성질체 (20.3 mg) 인 6-클로로-3-메톡시-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-2) 을 황색 분말로 얻었다.

6-클로로-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-1):

ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR (CDCl₃-MeOH- d_4 = 2 : 1): δ 4.04 (3H, s), ca 7.4 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 5.0 Hz), 8.06 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.84 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 2.0 Hz), 9.34 (1H, m).

6-클로로-3-메톡시-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-2):

ESI-MS: m/z 297 (MH^+); 1H -NMR ((CDCl₃-MeOH- d_4 = 2 : 1): δ 4.05 (3H, s), ca 7.45 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 5.0 Hz), 8.41 (1H, m), 8.61 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.77 (1H, dd, $J=5.0$ Hz, 2.0 Hz).

d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 1-d 와 유사한 방식으로, 목적 산물을 6-클로로-3-메톡시-5,11-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 14c-1) 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 제조하였다. 산물을 오렌지색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.37 (6H, s), 2.67 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.79 (2H, dt, J=5.5 Hz, 6.5 Hz), 3.96 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.25 (1H, brt, J=ca 5.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.5 Hz, 7.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.5 Hz, 1.5 Hz), 8.67 (1H, dd, 4.5 Hz, 1.5 Hz), 8.96 (1H, d, J=9 Hz).

실시예 15

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,8-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

실시예 1d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,8-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 14c-2 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 오렌지색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.37 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (2H, dt, J=5.5 Hz, 6.5 Hz), 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=ca 5.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J=5.0 Hz, 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.25 (1H, dd, 8.0 Hz, 1.5 Hz), 8.67 (1H, d, J=1.5 Hz).

실시예 16

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 6-클로로-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 1a - 1c 와 유사한 방식으로, 6-클로로-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983) 및 4-플루오로-3-메톡시아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 갈색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 315 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 4.11 (3H, s), 7.58 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, d, J=5 Hz), 8.05 (1H, d, J=11 Hz), 9.01 (1H, brs), 9.06 (1H, brs)

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 6-클로로-2-플루오로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 1d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.05 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=8 Hz), 7.31 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.74 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.86 (1H, d, J=5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)

실시예 17

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

a) 6-클로로-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 1a - 1c 와 유사한 방식으로, 6-클로로-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983) 및 3,5-디메톡시아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 갈색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 327 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.01 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.96 (1H, brs), 8.99 (1H, d, $J=5.5$ Hz).

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 6-클로로-1,3-디메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 1d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 379 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.34 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.75 (2H, quartet like, $J=ca$ 6Hz), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.62 (1H, brt, $J=ca$ 6 Hz), 8.17 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.77 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시예 18

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-4-메틸-페닐)-아미드의 제조

5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (975 mg) (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983), 3-메톡시-2-메틸-페닐아민 (750 mg) 및 아세트산 (0.4ml) 을 톨루엔 (30 ml) 중에 현탁하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 질소 하에 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 ppt 를 흡입 수집하였다. ppt 를 톨루엔 및 디클로로메탄으로 세척하고 감압 하에 건조하여, 오렌지색 분말 (1.1 g) 을 얻었다.

ESI-MS: m/z 311 (MH^+); 1H -NMR ($DMSO-d_6$ + 트리에틸아민(1당량)): δ 2.18 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.60 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, $J=1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 10.6 (1H, s).

b) 3-메톡시-4-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-4-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

상기에서 수득한 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-4-메틸-페닐)-아미드 (1 g) 를 폴리인산 (Merck: 10 g) 중에 분말화시키고, 혼합물을 120°C 에서 2 시간 동안 Ar 하에 교반하였다. 냉각된 혼합물에 얼음 (400 g) 및 암모니아수를 첨가하여 pH 7 로 조정하였다. 암갈색 ppt 를 흡입 수집하고 물로 세척하여, 3-메톡시-4-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-4-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물(860 mg) 을 얻었다. ESI-MS: m/z 293 (MH^+)

c) 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시예 18c-1) 및 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시예 18c-2) 의 제조

상기에서 수득한 3-메톡시-4-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-4-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 (688mg) 의 혼합물, p-톨루엔술폰닐 클로라이드 (718 mg), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.38 g), 0.025 mol 수산화나트륨 용액 (140ml), 및 디클로로메탄 (280 ml) 의 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 강력히 교반하였다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄 (80 ml) 으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (150 ml) 로 분말화시켜, 갈색 분말을 얻었다. 분말을 디클로로메탄-메탄올-트리플루오로아세트산 (300:1:1) 으로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 상기 크로마토그래피로 2 개의 황색 밴드를 얻었다. 첫번째 밴드를 수집하여 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하여, 극성이 더 적은 이성질체 (300 mg) 인 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시예 18c-1) 를 황색 분말로

얻었다. 두번째 밴드를 수집하여 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하여, 극성이 더 큰 이성질체 (250 mg) 인 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시에 18c-2) 를 황색 분말로 얻었다.

톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시에 18c-1):

ESI-MS: m/z 447 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 9.42 (1H, d, $J=1$ Hz).

톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시에 18c-2):

ESI-MS: m/z 447 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=1$ Hz).

d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시에 18c-1) (25 mg) 를 N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.5 ml) 중에 현탁하고, 혼합물을 80°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올 = 50:1 및 디클로로메탄-메탄올 = 10:1 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 적색 분말 (21 mg) 로 수득하였다.

ESI- MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.82 (2H, quartet like, $J=ca$ 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.18 (1H, brt, $J=ca$ 5.5 Hz), 7.54 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 9.27 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 19

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시에 18d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시에 18c-2 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.35 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.81 (2H, quartet like, $J=ca$ 6.5 Hz), 4.01 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.20 (1H, brt, $J=ca$ 6 Hz), 7.88 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시에 20

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,2,3-트리메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 톨루엔-4-술폰산 1,2,3-트리메톡시-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18a - 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 1,2,3-트리메톡시-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983) 및 3,4,5-트리메톡시 아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 493 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.50 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8 Hz), 8.13 (2H, d, J=8 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.90 (1H, d, J=5 Hz), 8.94 (1H, d, J=1 Hz).

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,2,3-트리메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 톨루엔-4-술폰산 1,2,3-트리메톡시-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 실시에 18d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 409 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, J= 6 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.55 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 8.38 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.82 (1H, d, J=5 Hz), 8.83 (1H, s).

실시에 21

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 나프탈렌-1-일아미드의 제조

실시에 1a 와 유사한 방식으로, 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 나프탈렌-1-일아미드를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 및 나프탈렌-1-일아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 담갈색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 317 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ 7.38-7.67 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.1 Hz, 7.6 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 11.61 (1H, brs).

b) 5H-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6,7-디온 및 5H-5,10-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6,7-디온 혼합물의 제조

실시에 1b 와 유사한 방식으로, 5H-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6,7-디온 및 5H-5,10-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6,7-디온의 혼합물을 실시에 21a 의 화합물로부터 출발하여 암갈색 고체로 수득하였다.

ESI- MS: m/z 299 (MH⁺).

c) 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-6-일 에스테르를 실시에 21b 의 화합물로부터 출발하여 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 453 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.75-7.93 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.99 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=4.9 Hz).

DMSO-d₆ 에서, 메틸의 피크는 용매의 피크와 겹쳤다.

d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-7-온의 제조

실시에 18d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-인데노[1,2-a]페난트렌-7-온을 실시에 21c 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 369 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.41 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.95 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.42 (1H, brt, J=6.3 Hz), 7.58-7.84 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.90 (1H, d, J=0.7 Hz), 9.13 (1H, d, J=7.9 Hz).

실시에 22

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-7-온의 제조

a) 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18a - 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-6-일 에스테르를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983) 및 3,4-(메틸렌디옥시)아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.49 (3H, s), 6.26 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=5 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.93 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, brs).

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-1,3-디옥사-5,9-디아자-인데노[5,6-c]플루오렌-6-일 에스테르 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시에 18d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.39 (6H, s), 2.68 (2H, t, J= 6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=5 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, s).

실시에 23

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메틸술폰과닐-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 톨루엔-4-술폰산 3-메틸술폰과닐-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18a - 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 3-메틸술폰과닐-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (Robin D. Allan 및 Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, PP. 1221-1226, 1983) 및 3-(메틸티오)아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 449 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.50 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.43 (2H, d, J=8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.72 (1H, d, J=2 Hz), 7.98 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.14 (2H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=9 Hz), 8.94 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, d, J=1 Hz).

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메틸술폰닐-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 톨루엔-4-술폰산 3-메틸술폰닐-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 및 N,N-디메틸-에틸렌디아민으로부터 실시예 18d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 365 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.37 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.35 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.00 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, J=5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 24

3-메톡시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시예 18c-1) 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘으로부터 실시예 18d 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 389 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.86 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.72 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.89 (2H, quartet like, J=ca 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.18 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.27 (1H, brs).

실시예 25

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 3-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피린딘-6-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

6-메틸-피린딘-3,4-디카르복실산 (440 mg) (Emil J. Moriconi 및 Francis A. Spano, J. Am. Chem. Soc., Vol. 86, PP. 38-46, 1964) 을 아세트산 무수물 (10 ml) 중에 현탁하고, 혼합물을 10 분 동안 환류시켰다. 에틸 아세토아세테이트 (0.325 ml) 및 트리에틸아민 (0.745 ml) 을 혼합물에 실온에서 적가하고 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조하고, 디클로로메탄 및 디클로로메탄-메탄올 (15:1) 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 화합물을 1 당량의 트리에틸아민을 함유하는 암적색 오일로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 234 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.26-1.38 (15H, m), 2.63 (3H, s), 3.28 (6H, q, J=3.3 Hz), 4.22 (2H, q, J=4.2 Hz), 7.29 (1H, s), 8.58 (1H, s).

b) 3-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피린딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드의 제조

실시예 1a 와 유사한 방식으로, 3-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피린딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드를 실시예 25a 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 311 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.54 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.51 (1H, ddd, J=8.3 Hz, 2.3 Hz, 1.0 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=7.9 Hz, 1.98 Hz, 1.0 Hz), 7.13 (1H, t-like, J=7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J=1 Hz), 7.41 (1H, t-like, J=2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.0 Hz), 10.80 (1H, s).

c) 3-메톡시-9-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-10-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

실시에 1b 와 유사한 방식으로, 3-메톡시-9-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-10-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물을 실시에 25b 의 화합물로부터 출발하여 암갈색 고체로 수득하였다: ESI-MS: m/z 293(MH⁺).

d) 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-9-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 실시에 18c 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.48 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.35- 7.38 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.49 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.24 (1H, s).

e) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시에 18d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시에 25d 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.68 (3H, s), 3.77 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.31 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.40 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.10 (1H, s).

실시에 26

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-8-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 1-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

실시에 25a 와 유사한 방식으로, 1-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르를 2-메틸피리딘-3,4-디카르복실산 (Emil J. Moriconi 및 Francis A. Spano, J. Am. Chem. Soc., Vol. 86, PP. 38-46, 1964) 으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 234 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.29 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.6 Hz).

b) 1-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드의 제조

실시에 1a 와 유사한 방식으로, 1-메틸-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드를 실시에 26a 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 311 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ 2.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.9 Hz, 8.3 Hz), 7.41 (1H, brs), 7.70 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.62 (1H, s).

c) 3-메톡시-8-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-11-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

실시에 1b 와 유사한 방식으로, 3-메톡시-8-메틸-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-11-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-6,7-디온 혼합물을 암갈색 고체로 수득하였다. ESI-MS:m/z 293(MH⁺).

d) 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-8-메틸-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 3-메톡시-8-메틸-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 실시에 26c 의 화합물로부터 출발하여 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 447 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.49 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.00-7.38 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.15 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=4.9 Hz).

e) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-8-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시에 18d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-8-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시에 26d 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 363 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.78 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.39 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.07 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.9 Hz).

실시에 27

11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 1-클로로-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

실시에 25a 와 유사한 방식으로, 1-클로로-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]-피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르를 2-클로로-피리딘-3,4-디카르복실산 (Florence Mongin, Francois Trecourt 및 Guy Queguiner, Tetrahedron Lett., Vol. 40, PP. 5483-5486, 1999) 으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 254 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ 1.18 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.02 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.49 (1H, d, J=4.3 Hz).

b) 1-클로로-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드의 제조

실시에 1a 와 유사한 방식으로, 1-클로로-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-메톡시-페닐)-아미드를 실시에 27a 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 황오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 331 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.74 (3H, s), 6.52 (1H, dd, J=1.7 Hz, 7.9 Hz), 7.03 (1H, brd, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, t-like, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.41 (1H, t-like, J=1.7 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.3 Hz), 10.70 (1H, s).

c) 11-클로로-3-메톡시-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 8-클로로-3-메톡시-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

실시에 1b 와 유사한 방식으로, 11-클로로-3-메톡시-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 8-클로로-3-메톡시-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물을 실시에 27b 의 화합물로부터 출발하여 암갈색 고체로 수득하였다. ESI-MS: m/z 313(MH⁺).

d) 톨루엔-4-술폰산 11-클로로-3-메톡시-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시에 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 11-클로로-3-메톡시-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 실시에 27c 의 화합물로부터 출발하여 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 467 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.49 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.3 Hz, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.63 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.12 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.68 (1H, d, J=4.3 Hz), 9.20 (1H, d, J=9.2 Hz).

e) 11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

디클로로메탄 (4 ml) 중 N,N-디메틸에틸렌디아민 (1 ml) 의 용액에 11-클로로-3-메톡시-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 (실시에 27d) (100 mg) 를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 동안 N₂ 하에 교반하였다. 용액을 포화 염화암모늄 수용액으로 세척하고 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올=50:1 및 디클로로메탄-메탄올 9:1 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 암적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 383 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.78 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=4.3 Hz), 8.60 (2H, d, J=4.3 Hz), 8.98 (1H, d, J=9.6 Hz).

실시에 28

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-11-메틸아미노-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

디클로로메탄 (1 ml) 중 메틸아민 (1 ml, 메탄올 중 40%) 의 용액에 11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시에 27e) (5.7 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 50℃ 에서 2 일 동안 밀봉관 내에서 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액으로 세척하고 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올=4:1 로 전개되는 실리카 겔 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 암적색 분말 (1.8 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 378 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.14 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.82 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.85 (1H, brq, J=ca 5 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.30 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=4.3 Hz).

실시에 29

6,11-비스-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온 (실시예 27e) (23 mg) 을 N,N-디메틸에틸렌디아민 (2.0 ml) 중에 현탁하고 혼합물을 60°C 에서 하룻밤 동안 질소 하에 교반하였다. 용액을 디클로로메탄으로 희석하고 포화 염화암모늄 수용액으로 세척하고 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올-25% 암모니아 용액=100:5:1 로 전개되는 실리카 겔 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 암적색 분말 (17 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 435 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27 (6H, s), 2.34 (6H, s), 2.60-2.66 (4H, m), 3.60 (2H, q-like, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.76 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.36 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.49 (1H, d, 9.6 Hz).

실시예 30

11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 29 와 유사한 방식으로, 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 27e 의 화합물로부터 출발하여 암적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 477 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.10 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.42 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.77 (2H, q-like, J=5.6 Hz), 3.95 (3H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1H, brt, J=5.6 Hz), 7.99 (1H, brt, J=4.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.61 (1H, d, J=9.2 Hz).

실시예 31

11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 톨루엔-4-술폰산 11-클로로-3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시예 18a - 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 11-클로로-3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 1-클로로-5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 (27a) 및 3-메톡시-2-메틸-페닐아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 481 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.41 (1H, d, J=10 Hz), 7.64 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.07 (2H, d, J=8 Hz), 8.67 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.17 (1H, d, J=10 Hz).

b) 11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 톨루엔-4-술폰산 11-클로로-3-메톡시-4-메틸-7-옥소-7H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 27e 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 갈색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 397 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.67 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.82 (2H, quartet like, J= ca 6 Hz), 4.02 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.37 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.52 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.95 (1H, d, J=9.5 Hz).

c) 11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 11-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 및 N,N-2,2-테트라메틸-1,3-프로판디아민으로부터 실시예 29 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 491 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.37 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.42 (2H, d, J=4 Hz), 3.82 (2H, quartet like, J= ca 6 Hz), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=4.5 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.15 (1H, brt, J= ca 5.5 Hz), 7.86 (1H, brt, J= ca 4 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.59 (1H, d, J=9.5 Hz).

실시예 32

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 페닐아미드의 제조

실시예 1a 와 유사한 방식으로, 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6- 카르복실산 페닐아미드를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 및 아닐린으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 갈색-오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 267 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO- d₆): δ 6.93 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.26 (2H, t-like, 7.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4 Hz, 4.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.6 Hz), 10.78 (1H, brs).

b) 5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-11-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

상기에서 수득한 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 페닐아미드 (1.33 g) 를 트리플루오로메탄술폰산 (7 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 100°C 에서 2 일 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물에 얼음 (40 g) 을 첨가하였다. 암 갈색 ppt 를 흡입 수집한 후 중탄산나트륨 용액, 이어서 물로 세척하여, 5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-메톡시-11-메틸-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물 (1.2 g) 을 얻었다. ESI-MS: m/z 249 (MH⁺).

c) 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시예 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 실시예 32b 의 화합물로부터 출발하여 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 403 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.49 (3H, s), 7.43 (2H, d, 8.4 Hz), 7.76 (1H, ddd, J=1.4 Hz, 7.0 Hz, 8.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, J=1.4 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz), 8.04-8.09 (2H, m), 8.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.46 (1H, dd, J=8.6 Hz, 1.4 Hz), 8.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.01 (1H, d, J=0.5 Hz).

d) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 1d 와 유사한 방식으로, 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 32c 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 319 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.38 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.81 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.65-7.77 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.0 Hz, 5.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.86-8.88 (2H, m).

실시예 33

3-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산(3-클로로-페닐)-아미드의 제조

실시예 1a 와 유사한 방식으로, 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6- 카르복실산(3-클로로-페닐)-아미드를 5,7-디옥소-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-6-카르복실산 에틸 에스테르 및 3-클로로-페닐아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 갈색-오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 301 (MH⁺); ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ 6.96-7.00 (1H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.3 Hz, 4.6 Hz), 7.98-7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.6 Hz), 10.92 (1H, brs).

b) 3-클로로-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-클로로-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 혼합물의 제조

실시예 32b 와 유사한 방식으로, 3-클로로-5H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온 및 3-클로로-5H-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-6,7-디온의 혼합물을 실시예 33a 의 화합물로부터 출발하여 암갈색 고체로 수득하였다. ESI-MS: m/z 283(MH⁺).

c) 톨루엔-4-술폰산 3-클로로-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-6-일 에스테르의 제조

실시예 18c 와 유사한 방식으로, 톨루엔-4-술폰산 3-클로로-7-옥소-7H-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-6-일 에스테르를 실시예 33b 의 화합물로부터 출발하여 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 437 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.50 (3H, s), 7.44 (2H, d, 8.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.99 (1H, s).

d) 3-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 1d 와 유사한 방식으로, 3-클로로-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 33c 의 화합물 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 353 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.9 Hz), 7.35 (1H, brt, J=6.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J=1.1 Hz, 4.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.86-8.87 (2H, m).

실시예 34

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

6-클로로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 1c-2) (100 mg) 및 진한 황산 혼합물을 160°C 에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (50 ml) 에 붓고, 암모니아수 (28%) 로 중화시켰다. 오렌지색 ppt 를 흡입 수집하고 물로 세척하였다. ppt 를 디클로로메탄-메탄올 (50:1) 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (76 mg) 을 오렌지색 분말로 얻었다.

ESI- MS: m/z 283 (MH^+); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7.26 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 8.42 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.88 (1H, s), 8.96 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 11.30 (1H, brs).

b) 6-클로로-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

N,N-디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 34a) (30 mg) 및 탄산칼륨 (60 mg) 현탁액에 요오도에탄 (25 mg) 을 첨가하고, 혼합물을 90°C 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용매를 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올 (100:1) 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-클로로-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온 (18 mg) 을 황색 분말로 얻었다.

ESI-MS: m/z 311 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.54 (3H, t, $J=7$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 9.04 (1H, s).

c) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

6-클로로-3-에톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 34b) (14 mg) 을 N,N-디메틸에틸렌디아민 (0.3 ml) 중에 현탁하고, 혼합물을 70°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 포화 염화암모늄 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-메탄올-암모니아수 (28%) = 15:1:0.1 로 전개되는 분취 박층 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 적색 분말 (16 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 363 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.50 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.78 (2H, quartet like, $J=ca$ 6 Hz), 4.20 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.34 (1H, brt, $J=ca$ 5 Hz), 7.87 (1H, dd, $J=5$ Hz, 1Hz), 8.04 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=5$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=1$ Hz).

실시예 35

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-이소프로폭시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

a) 6-클로로-3-이소프로폭시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 34a) 및 2-브로모프로판으로부터 실시예 34b 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 325 (MH^+); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.47 (6H, d, $J=6$ Hz), 4.80 (1H, quintet like, $J=ca$ 6 Hz), 7.36 (1H, dd, $J=9$ Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=5.5$ Hz, $J=1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=1$ Hz).

b) 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-이소프로폭시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 6-클로로-3-이소프로폭시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 34c 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI- MS: m/z 377 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.44 (6H, d, J=6 Hz), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.78 (1H, quintet like, J=ca 6 Hz), 6.94 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1Hz).

실시예 36

3-알릴옥시-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 3-알릴옥시-6-클로로-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온 (실시예 34a) 및 알릴 브로마이드로부터 실시예 34b 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 황색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 323 (MH⁺); ¹H- NMR (CDCl₃):δ 4.75 (2H, dt, J=5 Hz, 1 Hz), 5.41 (1H, dq, J=11 Hz, 1Hz), 5.52 (1H, dq, J=17 Hz, 1 Hz), 6.12 (1H, ddt, J=17 Hz, 11 Hz, 5 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8 Hz, 1.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8 Hz, 1.5 Hz), 8.96 (1H, d, J=5 Hz), 9.04 (1H, d, J=1 Hz).

b) 3-알릴옥시-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 상기에서 수득한 3-알릴옥시-6-클로로-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온 및 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 실시예 34c 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.37 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.70 (2H, dt, J=5 Hz, 1 Hz), 5.37 (1H, dq, J=10 Hz, 1Hz), 5.50 (1H, dq, J=17 Hz, 1 Hz), 6.13 (1H, ddt, J=17 Hz, 10 Hz, 5 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 37

6-(2-디메틸아미노-에틸술폰과닐)-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

6-클로로-3-메톡시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 1c-2) (20 mg) 을 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 용액에, 2-디메틸아미노-에탄티올 히드록로라이드 (21 mg), 트리에틸아민 (0.04 ml) 및 파라핀액 중 60% NaH (Kanto Chemical Co. Inc.: 15 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄-MeOH-암모니아수(25%) = 100:10:1 로 전개되는 실리카 겔 TLC 로 정제하였다. 목적 산물을 황색 고체 (19 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 366 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.41 (6H, s), 2.75 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 7.20 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.13 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.90 (1H, d, J=1 Hz).

실시예 38

6-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

a) 3-벤질옥시-6-클로로-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

6-클로로-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 34a) (27 mg) 을 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 용액에 벤질 클로라이드 (0.016 ml) 및 탄산칼륨 (29 mg) 을 첨가하였다. 혼합물을 90°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 혼합물을 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄 및 디클로로메탄-MeOH = 50:1 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 담황색 고체 (12 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 372 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 5.25 (2H, s), 7.30 – 7.55 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, 5 Hz), 9.03 (1H, d, J=1 Hz).

b) 3-벤질옥시-6-(2-디메틸아미노-에톡시)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 38a 의 화합물 (30 mg) 을 DMF (2 ml) 중에 용해시켰다. 용액에 2-디메틸아미노에탄올 (0.041 ml) 및 파라핀액 중 60% NaH (Kanto Chemical Co. Inc.: 4.9 mg) 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시키고 혼합물을 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물 상에서 건조하고 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄 및 디클로로메탄-MeOH = 20:1 및 디클로로메탄 및 디클로로메탄-MeOH = 15:1 로 전개되는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 산물을 황색 고체 (17 mg) 로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 426 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.44 (6H, s), 2.91 (2H, t, J=6 Hz), 4.75 (2H, t, J=6 Hz), 5.24 (2H, s), 7.20 – 7.55 (7H, m), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.24 (1H, d, J=9 Hz), 8.88 (1H, d, 5 Hz), 8.93 (1H, d, J=1 Hz).

c) 6-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

실시예 38b 의 화합물 (12 mg) 을 95% 황산 (2 ml) 중에 용해시키고, 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, Mega Bond Elut SCX (Varian) 를 통해 통과시켰다. 칼럼을 물 및 메탄올로 세척하고, 산물을 암모니아수 (25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-메탄올 = 2:98 로 용출하였다. 용출액을 디클로로메탄-MeOH-암모니아수 (25%) = 50:10:1 로 전개되는 실리카 겔 TLC 로 정제하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 336 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.71 (6H, s), 3.21 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.69 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=5 Hz), 8.14 (1H, d, J=9 Hz), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 393-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

실시예 3 의 화합물 (11.8 mg) 을 아세트산 (0.5 ml) (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) 및 47 % 브롬화수소산 (0.5 ml) (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) 의 혼합물 중에 용해시키고 23 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, Mega Bond Elut SCX (Varian) 를 통해 통과시켰다. 칼럼을 메탄올로 세척하고, 산물을 암모니아수 (25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-메탄올 = 3:97 로 용출하였다. 용출액을 디클로로메탄-MeOH-암모니아수 (25%) = 100:10:1 로 전개되는 실리카 겔 TLC 로 정제하였다. 목적 산물을 적색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 360 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.08 (4H, m), 3.26 (6H, m), 3.78 (2H, t, 5.5 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J=4.5 Hz, 0.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=9 Hz), 8.65 (1H, d, 4.5 Hz), 8.99 (1H, brs).

실시에 39 와 유사한 방식으로, 실시예 40 내지 실시예 50 의 하기 화합물을 제조하였다.

실시예 40

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,10-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 1d 의 화합물로부터 출발하여 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.52 (6H, s), 2.84 (2H, t, 6 Hz), 3.78 (2H, t, J=6 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.59 (1H, brd, J=4.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, brs).

실시예 41

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 2 의 화합물로부터 출발하여 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 334 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.49 (6H, s), 2.82 (2H, t, 6.5 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.12 (1H, brd, J=5 Hz), 8.15 (1H, d, J=9 Hz), 8.70 (1H, brs), 8.77 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 42

3-히드록시-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 6 의 화합물로부터 출발하여 적색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 361 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 1.99 (4H, m), ca 3.25 (6H, m), 3.82 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J=5 Hz, 0.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=9 Hz), 8.62 (1H, d, 0.5 Hz), 8.69 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 43

3-히드록시-6-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-5,9-디아자-벤조[c]-플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 7 의 화합물로부터 출발하여 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 376 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.59 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (6H, m), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 6.98 (1H, brs), 8.19 (1H, brd, J=5 Hz), 8.23 (1H, d, J=9 Hz), 8.73 (1H, brs), 8.80 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 44

6-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 8 의 화합물로부터 출발하여 적색 고체로 수득하였다.

EI-MS: m/z 348 (M⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.60 (6H, s), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.18 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.89 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.01 (1H, brd, J=5 Hz), 8.09 (1H, d, J=9 Hz), 8.63 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 45

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 18 의 화합물로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH- d₄ : CDCl₃ = 1 : 1):δ 2.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=9 Hz), 7.62 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=9 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.24 (1H, brs).

실시예 46

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 19 의 화합물로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH- d₄ : CDCl₃ = 1 : 1):δ 2.41 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7 Hz), 3.86 (2H, t, J=7 Hz), 6.99 (1H, d, J=9 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz), 8.00 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz), 8.74 (1H, d, J=1 Hz), 8.76 (1H, d, J=5 Hz).

실시예 47

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-9-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 25e 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD 5 : 2):δ 2.44 (6H, s), 2.70 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.3 Hz), 7.45 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.07 (1H, s).

실시예 48

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-8-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-8-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온을 실시예 26e 의 화합물로부터 출발하여 수득하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 349 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD 2 : 1):δ 2.42 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=5.3 Hz).

실시예 49

3-히드록시-4-메틸-6-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 24 의 화합물로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 375 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄ : CDCl₃ = 1 : 1):δ 1.88 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.77 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=7 Hz), 3.90 (2H, t, J=7 Hz), 7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.61 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.20 (1H, s).

실시예 50

11-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필아미노)-6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,10-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온의 제조

상기 화합물을 실시예 31 의 화합물로부터 제조하였다. 목적 산물을 적색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 477 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 1.07 (6H, s), 1.86 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.41 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6 Hz), 3.36 (2H, d, J=4 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6Hz), 6.72 (1H, d, J=9 Hz), 6.85 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.84 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J=9 Hz), 8.34 (1H, d, J=4.5 Hz).

실시예 51

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 옥심의 제조

실시예 41 의 화합물 (18.0 mg) 및 히드록실암모늄 히드로클로라이드 (20.0 mg) (Tokyo Kasei Ltd.) 를 피리딘 (0.5 ml) (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) 중에 용해시키고, 용액을 80°C 에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 유리 필터를 통해 여과하였다. 수득한 고체를 메탄올 중에 용해시키고, Mega Bond Elut SCX (Varian) 를 통해 통과시켰다. 칼럼을 메탄올로 세척하고, 산물을 암모니아수 (25%, Wako Pure Chemical Industries Ltd.)-메탄올 = 5:95 로 용출하였다. 용매를 증발시켜 건조하였다. 목적 산물을 오렌지색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 350 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄):δ 2.45 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.6 Hz, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.16 (1H, s).

실시예 52 및 53 에 기재된 하기 화합물을 실시예 41 의 화합물 및 적절한 히드록실아민 유도체로부터 실시예 51 과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 52

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 O-메틸-옥심의 제조

O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 히드록실암모늄 클로라이드 대신에 사용하였다. 상기 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 364 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃):δ 2.35 (6H, s), 2.63 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.34 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.26 - 7.49 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.28 (1H, s).

실시예 53

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 O-알릴-옥심의 제조

O-알릴히드록실아민 히드로클로라이드를 히드록실아민염 염화물 대신에 사용하였다. 상기 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 390 (MH⁺); ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ2.44 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.72 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.96 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.37 - 5.54 (2H, m), 6.17 - 6.31 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.61 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.23 (1H, s).

실시예 54

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 O-메틸-옥심염의 제조

상기 화합물을 6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-히드록시-4-메틸-5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 (실시예 46) 화합물 및 O-메틸히드록실아민으로부터 52 와 유사한 방식으로 제조하였다. 목적 산물을 오렌지색 분말로 수득하였다.

ESI-MS: m/z 378 (MH⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): δ2.45 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6 Hz), 3.86 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.31 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=9 Hz), 7.10 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.72 (1H, d, J=9 Hz), 7.76 (1H, d, J=5 Hz), 8.66 (1H, d, J=5 Hz), 9.41 (1H, s).

실시예 A

각각 하기 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 종래 방식 자체로 제조하였다:

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-

5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 100 mg

락토오스 56 mg

결정성 셀룰로오스 30 mg

무수 경성 규산 10 mg

활석 3 mg

스테아르산마그네슘 1 mg

총합 200 mg

실시예 B

각각 하기 성분을 함유하는 정제를 종래 방식 자체로 제조하였다:

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-

5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 100 mg

락토오스 60 mg

옥수수 전분 20 mg

나트륨 전분 글리콜레이트 10 mg

폴리비닐피롤리돈 6 mg

활석 3 mg

스테아르산마그네슘 1 mg

총합 200 mg

실시예 C

각각 하기 성분을 함유하는 주사 용액/에멀전을 종래 방식 자체로 제조하였다:

6-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-3-메톡시-

5,9-디아자-벤조[c]플루오렌-7-온 50 mg

PEG400 50-250 mg

레시틴 100-250 mg

콩유 7.5 mg

글리세롤 40-60 mg

물 총 5 ml 이 되도록