

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 241/44

(11) 공개번호 10-2005-0023107
(43) 공개일자 2005년03월09일

(21) 출원번호 10-2003-0060178
(22) 출원일자 2003년08월29일

(71) 출원인 한국화학연구원
대전 유성구 장동 100번지

크리스탈지노믹스(주)
대전광역시 유성구 전민동 461-6 바이오커뮤니티

(72) 발명자 이철해
대전광역시 유성구 도룡동 현대아파트 102-401

김봉진
대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 101-903

정희정
대전광역시 서구 둔산2동 등지아파트 107-1204

김재학
대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 125-1205

전미애
부산광역시 서구 동대신동 다인빌라 602-101

성태현
충청남도 부여군 초촌면 송정리 102

조증명
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 409-501

노성구
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 206-907

이태규
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 405-1504

현영란
대전광역시 유성구 전민동 264-8번지

김진환
대전광역시 유성구 가정동 교수아파트 11-402

(74) 대리인 위정호
장성구

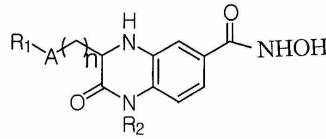
심사청구 : 있음

(54) 히스톤 디아세틸라제 저해활성을 갖는 퀴녹살린 유도체 및그의 제조방법

요약

발명은 하기 화학식 1의 퀴녹살린 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 항암 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 퀴녹살린 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제하여 중앙세포의 증식을 억제할 수 있다.

화학식 1



상기 식에서,

R₁은 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아마이드 및 술폰으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은, 아릴, 헤테로아릴 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로아릴은 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 하나 이상 포함하며;

R₂는 수소 또는 아릴알킬이고;

A는 O, S, CH₂, 술폰(SO₂), 술폭사이드(SO), CONH, NHCO, NX 또는 NXSO₂ (이때, X는 수소, C₁₋₅ 알킬, 또는 독립적으로 상기 R₁과 동일하게 정의된다)이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제하는, 신규한 퀴녹살린 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 항암 조성물에 관한 것이다.

히스톤 디아세틸라제(HDAC)는 암 치료제의 표적 단백질로 알려져 있으며 체내에서 세포 증식, 세포 성장 주기 조절, 분화, 암 형성 등의 중요한 세포 활동에 관여하는 효소이다. 이 효소는 기능적으로, 히스톤(histone)의 N-말단 쪽 라이신 꼬리(tail)의 -아미노기에 있는 아세틸기를 제거하는 역할을 한다.

HDAC의 기질로 작용하는 히스톤은 진핵세포의 핵 내 DNA와 결합하고 있는 염기성 단백질로서 히스톤의 각 분자 중 특정위치의 라이신 잔기의 아미노기에 가역적인 아세틸화가 일어난다. 이러한 히스톤의 아세틸화 반응은 크로마틴(chromatin)의 고차구조 형성이나 세포분열주기 등과 관계가 있어서 비히스톤 단백질과 함께 유전자의 정보발현 조절에 관여하고 있는 것으로 생각되고 있다.

진핵세포의 DNA는 히스톤이라는 옥타머(octamer) (H2A, H2B, H3, H4) 염기성 단백질에 2번 감겨 있으면서(총 146염기) 좁은 핵 내 공간에 압축되어 저장되어 있다. 이 같은 압축된 DNA를 유전정보로 활용하기 위해서는 압축을 다시 풀어야 하는데, 이를 위해 세포에는 크로마틴의 구조를 변형, 조절할 수 있는 기전이 있을 것이라 예상하여 왔으며, 최근의 연구결과 뉴클레오솜(nucleosome) 구조를 변형하여 전사 인자와 DNA와의 접근을 촉진시키는 크로마틴 리모델링 인자(chromatin remodeling factor) (SWI/SNF, RSC, NURF, NRD 등이 속함)와 히스톤의 아세틸화 상태를 조절하는 히스톤 아세틸트랜스퍼라제(HATs)와 히스톤 디아세틸라제(HDACs)가 중요한 조절 인자임이 밝혀졌다. 특히 히스톤의 아미노 말단에 존재하는 라이신 잔기(H4의 경우 4개)의 양전하를 아세틸화로 중화시키거나(전사 활성화 유도) 탈 아세틸화로 다시 전하를 유도(전사 억제 유도)함으로써, 히스톤의 아세틸화 수준의 평형을 유도하여 전사(transcription) 수준에서 유전자 발현 스위치의 온/오프(on/off)를 조절하는 것으로 알려져 있다.

현재까지 HDAC을 인코딩(encode)하는 17개의 인간 유전자가 확인 되었고, 17가지(HDAC1-10 & SIRT1-7)의 HDAC가 각각의 특징에 따라 3 부류로 구분된다(Nature Reviews 2002 1, 287). 그 중 가장 많은 연구가 진행된, 제1군(HDAC1, 2, 3 및 8)에 속하는 HDAC1과 2는 뉴클레오솜 리모델링 디아세틸라제(NuRD)나 SIN3(transcription repressor) 등과 복합체를 형성하고, 또한 직, 간접적으로 NCOR(nuclear-receptor corepressor)와 SMART(silencing mediator for retinoid and thyroid-hormone receptors) 등을 통하여 여러 가지 전사 인자들과 복합체를 형성한다(Curr. opin. Genet. Dev 2001 11, 162). 주로 세포핵(nucleus)에서 발현되는 제1군에 비해 제2군 HDAC(HDAC4, 5, 6, 7, 9 및 10)은 세포질과 핵 모두에서 발현되는 것으로 알려져 있는데, 제2군 HDAC는 NuRD나 SIN3 등과는 복합체를 형성하지 않고, MEF2(myocyte enhancer factor 2)와 같은 전사 인자 등과 결합하는 것으로 알려져 있다(Cell Biol 2001 79, 337). 제3군 HDAC(SIRT1-7)은 효모 전사 억제제인 Sir2와 비슷한 아미노산 서열을 가지며 고등 동물에서의 연구는 활발히 이루어지지 않고 있다.

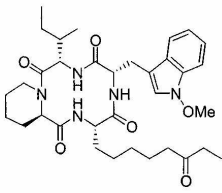
HDAC은 세포 증식, 세포 성장주기 조절, 분화, 암 형성 등의 중요한 세포 활동에 관여하기 때문에, 저산소증, 저포도당, 세포 암화 등 열악한 환경 조건에서 고 발현되어 세포 증식 억제자의 발현을 저해함으로써 세포 증식을 촉진시키는 역할을 하는 것이 최근 밝혀져 세포의 암화 및 분화 조절에 있어 중요조절인자로 인식되고 있다. 즉, 크로마틴의 높은 아세틸화 상태가 세포의 증식을 억제하고 분화를 촉진하는 반면, HDAC은 히스톤의 탈 아세틸화를 통해 증식을 유도하는데 결정적인 역할을 할 것이다. 이와 같은 사실은 HDAC 저해제 처리시 세포의 증식이나 혈관 신생이 억제되는 결과로서 뒷받침된다.

HDAC 활성의 이상과 암 생성과의 관련은 APL(acute promyelocytic leukemia)에서 가장 잘 관찰된다(Oncogene 2001 20, 7204; Oncogene 2001 20, 7186). RAR(Retinoic acid receptor)와 RXR 복합체는 RAREs(retinoic acid response elements)에 결합하는데, 리간드(ligand)가 없는 상황에서 NCOR과 SMART에 의하여 SIN3/HDAC과 반응하여 전사를 저해한다. 만일 리간드가 첨가되면, HDAC 복합체는 RARa-RXR로부터 떨어져 나오게 되고, 전사를 활성화시킨다. APL에서는 또한 RARa와 PML(promyelocytic-leukaemia protein) 복합체나 RARa와 PLZF(promyelocytic zinc finger) 복합체를 포함하는 융합 단백질(fusion protein)이 염색체 전위(chromosomal translocation)에 의하여 형성된다. 이러한 이상한 복합체들이 RAREs에 결합한 후, 높은 친화력으로 HDAC과 반응하고, 레티노이드에는 반응을 못 하게 되어 RAR에 의하여 조절되는 유전자들의 발현이 항상 억제되게 된다. APL에서 염색체 전위에 의해 생기는 또다른 융합 단백질에는 NPM(nucleophosmin)-PARa와 STAT5b(signal transducer and activator of transcription)-RARa 등이 있다(Oncogene 2001 20, 7186). 두 복합체 모두 SMRT 공역제제(corepressor)에 대한 강한 친화력을 갖고 있고, RAREs에서 HDAC과 반응하게 한다. 그러므로, 비정상적인 히스톤 탈아세틸화의 조절이 급성 백혈병이 생기게 하는 중요한 원인중의 하나라는 것이 밝혀져 있다.

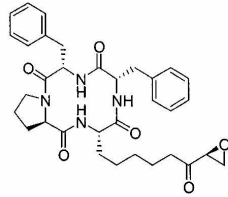
그러므로, HDAC 활성의 비정상적인 조절에 의하여 일어나는 종양단백질(oncoprotein)의 부적절한 전사 억제와 크로마틴 구조에서의 이상이 정상적인 세포 분화에 영향을 미쳐 암 형성을 유도하게 된다.

따라서, HDAC은 유전자 발현의 억제인자로서 뿐만 아니라 새로운 항암제 개발의 표적분자로서 매우 중요한 연구 대상이 되고 있으며, HDAC의 저해제는 암세포의 증식을 억제시키는 획기적인 항암제로 개발 될 가능성이 매우 높다.

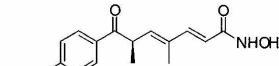
HDACs 저해제로 최초 사용된 화합물은 n-부티레이트로 이 물질은 현재도 대장암의 치료에 사용될 뿐만 아니라 HDACs 효소 저해제로 생화학과 분자생물학 실험에 사용되고 있다. 그러나, n-부티레이트는 그 유효농도가 mM(milimolar)로 높아 세포 내 다른 효소, 세포골격, 세포막 등에 영향을 미치는 등 HDAC 기능 해석에 적합하지 않은 성질을 가지고 있어 보다 선택적이고 약효가 우수한 HDAC 저해제의 개발이 요구되었다. 1988년 일본 도쿄(Tokyo)대학의 M. 요시다(Yoshida)와 B. 테루히코(Teruhiko) 교수는 MEL(Friend murine erythroleukemia) 세포의 분화를 nM(nanomolar) 수준에서 유도하고 동물세포의 증식을 G1, G2기에서 저지하는 활성물질로 트리코스타틴(trichostatin A)(TSA)를 발견하고 이의 세포 내 표적분자가 HDAC임을 밝혔다. 지금까지 알려진 HDAC 저해제는 주로 트리코스타틴 A (TSA) 계열 화합물과 트라포신(trapoxin) A (TPA)가 주류를 이루고 있으며, 이들 중 FR901288과 N-아세틸디날린(acetyldinaline) (CI 994)은 동물실험에서 폭넓은 항암 활성을 보여 NCI에서 임상실험이 진행 중이다. 지금까지 HDAC의 저해제로 알려진 물질들의 구조는 다음과 같다.



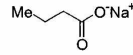
아피시딘(Apicidin)



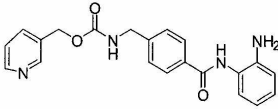
트라폭신(Trapoxin) B



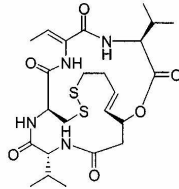
트리코스타틴(Trichostatin) A



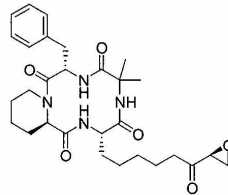
부티레이트



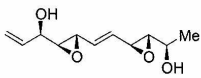
MS-275



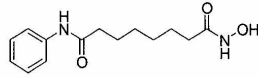
FR-901228



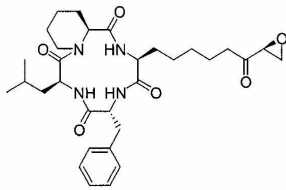
클라미도신(Chlamydocin)



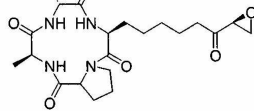
데푸데신(Depudecin)



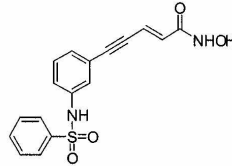
SAHA



WF-3161



HC 독신(toxin)



옥삼플라틴(Oxamflatin)

새로운 HDAC 저해제 개발을 위해서는 HDAC의 3차 구조 해석은 필수적이다. 최근 인간의 HDAC1과 높은 상동성을 가지는 초호열성세균 아퀴팩스 아에올리쿠스(Aquifex aeolicus)의 단백질(HDAC1 like protein: HDLP)에 대한 3차 구조 해석이 이루어졌으며(Nature 1999 401, 188), 또한 TSA와 A. 아에올리쿠스의 HDLP와의 복합체 구조해석을 통해 HDAC의 3차 구조와 효소반응 양식의 분자기전이 밝혀짐에 따라 앞으로 보다 선택적인 저해제 개발이 더욱 활기를 띠 것으로 예상된다.

그동안은 세포신호전달 저해, 세포주기조절 그리고 혈관형성억제 등의 세 분야에서 항암제에 대한 연구가 주로 진행되어 왔다. 그러나, 최근 들어 크로마틴 리모델링을 이용한 항암제 연구가 시작되어 연구의 초기 단계에 있으며, 최근에 HDAC 저해제(예: SAHA, 아피시딘(apicidin))를 처리할 경우 암세포의 증식을 억제하고 분화를 유도한다는 연구결과가 발표되면서 HDAC 저해제에 대한 연구가 더욱 활발히 진행되고 있다(Cancer research 2001 61, 8492; Cancer research 2000 60, 6068).

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

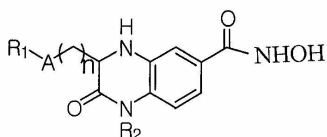
따라서, 본 발명의 목적은 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제함으로써 종양 세포의 증식을 억제하는, 신규한 퀴녹살린 유도체 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 퀴녹살린 유도체를 유효성분으로 함유하는 항암 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기 화학식 1의 퀴녹살린 유도체를 제공한다:

화학식 1



상기 식에서,

R₁은 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아미드 및 술폰으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은, 아릴, 헤테로아릴 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로아릴은 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 하나 이상 포함하며;

R₂는 수소 또는 아릴알킬이고;

A는 O, S, CH₂, 술폰(SO₂), 술폰사이드(SO), CONH, NHCO, NX 또는 NXSO₂ (이때, X는 수소, C₁₋₅ 알킬, 또는 독립적으로 상기 R₁과 동일하게 정의된다)이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

이하 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 퀴녹살린 유도체에 있어서, R₁으로서의 헤테로아릴의 구체적인 예로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 아이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸리딘, 티아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-티오디아졸, 1,2,3-티오디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티오디아졸, 피리딘, 피리미딘 및 트리아진을 들 수 있다.

가장 바람직한 본 발명에 따른 화학식 1의 퀴녹살린 유도체로는

3(S)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3(R)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드,

2-옥소-3-페닐에틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 히드록사마이드,

2-[3-(4-히드록시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 히드록사마이드,

3-(2-벤젠술폰아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(4-톨루엔술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(4-메톡시벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(4-플루오로벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(4-터트부틸-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사시아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사시아졸-2-일)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-(2-벤조일아미노에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

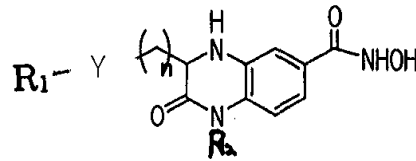
3-[2-(4-메틸-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드, 및

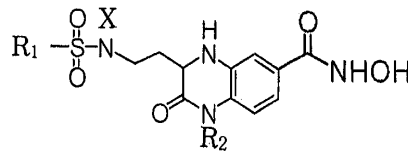
3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)아미노에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드를 들 수 있다.

또한, 본 발명에서는, 상기 화학식 1의 화합물에 포함되는 하기 화학식 2, 3, 4 및 5의 화합물을 각각 상이하게 제조하는 방법을 제공한다.

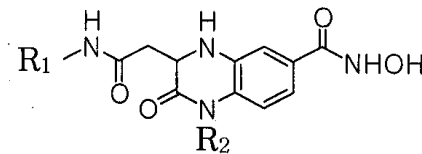
화학식 2



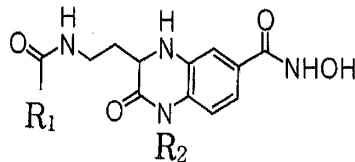
화학식 3



화학식 4



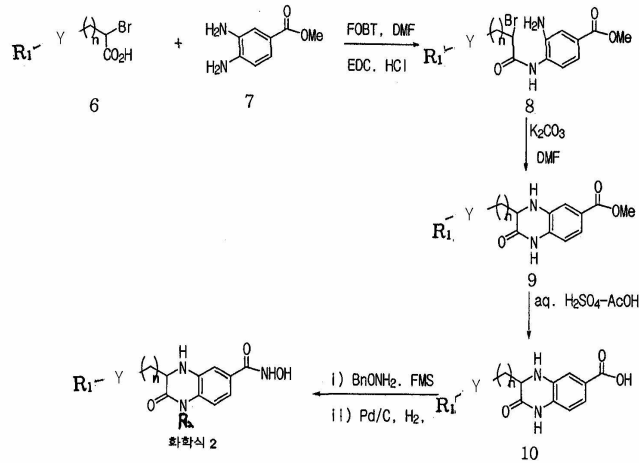
화학식 5



상기 식에서, Y는 O, S, CH₂, SO₂, SO 또는 NX이고, R₁, R₂, X 및 n은 상기 정의한 바와 같다.

상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 1로 표시되는 합성경로에 따라 제조된다.

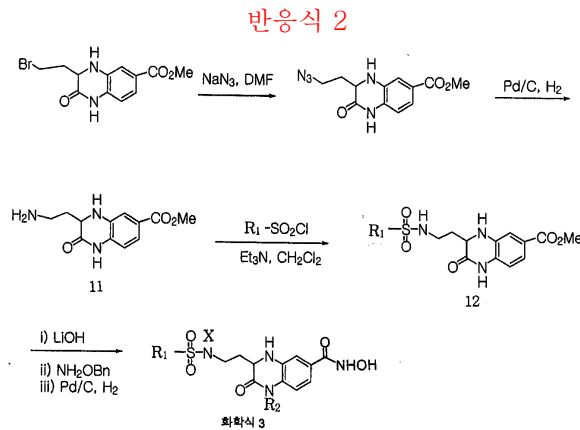
반응식 1



상기 식에서, Y, R₁, R₂ 및 n은 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응식 1에서, 2-브로모 아릴알킬 카르복실산(6)과 3,4-디아미노 벤조익에스테르(7)를 다이메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매에서 N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FOBT) 존재하에 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드염산염(EDC·HCl)을 사용하여 아실화 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하고, 이를 무기염 존재하에 환화 반응시켜 퀴놀살린에스테르(9)를 제조한다. 이를 수용성 알콜 용매에서 리튬하이드록사이드와 같은 하이드록사이드염으로 처리하여 유기산(10)으로 전환시킨다. 이를 벤질옥시아민 염산염(NH₂OCH₂Ph·HCl)과 같은 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시킨 후 팔라듐 존재하에 알콜 용매에서 수소화 반응시켜 벤질기를 제거함으로써 목적하는 화합물 (2)를 제조한다. 이때, 아실화 반응은 다이메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매에서 N-메탄술포닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FMS)과 같은 아실화제를 사용하여 효과적으로 수행된다.

상기 화학식 3의 화합물은 하기 반응식 2로 표시되는 합성경로에 따라 제조된다.

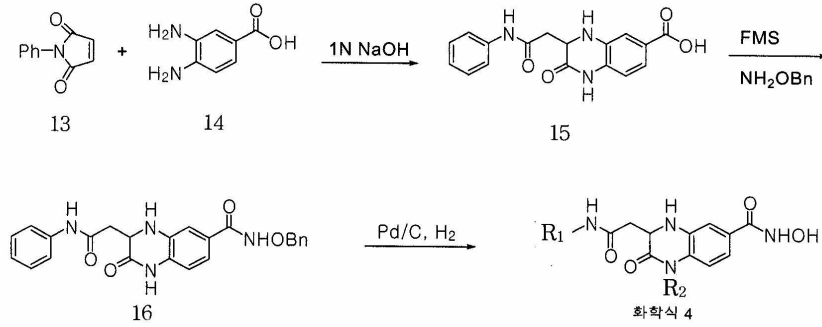


상기 식에서, R₁, R₂ 및 X는 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응식 2에서, 아미노에틸 퀴놀살린(11)을 메틸렌클로라이드 용매에서 트리에틸아민 존재하에 아릴술포닐클로라이드와 반응시켜 아릴술포나미드(12)를 제조한다. 이를 수용성 알콜용매에서 리튬하이드록사이드와 같은 하이드록사이드염으로 처리하여 유기산으로 전환시킨 후, 벤질옥시아민 염산염(NH₂OCH₂Ph·HCl)과 같은 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시키고, 팔라듐 존재하에 알콜용매에서 수소화 반응시켜 벤질기를 제거함으로써 목적하는 화합물 (3)을 제조한다. 이때, 아실화 반응은 다이메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매에서 N-메탄술포닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FMS)과 같은 아실화제를 사용하여 효과적으로 수행된다.

상기 화학식 4의 화합물은 하기 반응식 3으로 표시되는 합성경로에 따라 제조된다.

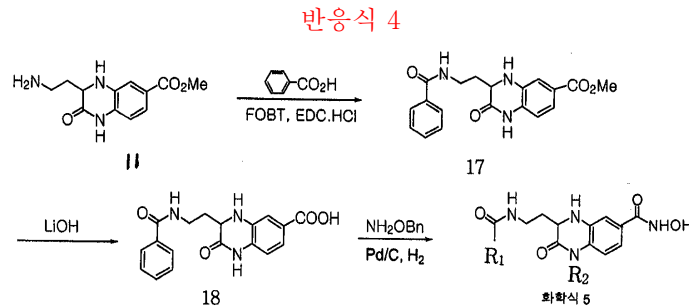
반응식 3



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응식 3에서, N-페닐프탈이미드(13)와 3,4-다이아미노 벤조산(14)을 반응시켜 퀴놀살린 유기산(15)을 제조한다. 이를 벤질옥시아민 염산염 (NH₂OCH₂Ph.HCl)과 같은 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시켜 화합물 (16)을 제조하고, 이를 팔라듐 존재하에 알콜용매에서 수소화 반응시켜 벤질기를 제거함으로써 목적하는 화합물 (4)를 제조한다. 이때, 아실화 반응은 다이메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매에서 N-메탄술포닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FMS)과 같은 아실화제를 사용하여 효과적으로 수행된다.

상기 화학식 5의 화합물은 하기 반응식 4로 표시되는 합성경로에 따라 제조된다.



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응식 4에서, 아미노에틸 퀴놀살린(11)을 다이메틸포름아미드 용매에서 N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FOBT) 존재하에 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이이미드염산염(EDC.HCl)을 사용하여 아릴유기산과 아실화 반응시켜 아릴아미드(17)를 제조하고, 이를 수용성 알콜용매에서 리튬하이드록사이드와 같은 하이드록사이드염으로 처리하여 유기산(18)으로 전환시킨다. 이를 벤질옥시아민 염산염 (NH₂OCH₂Ph.HCl)과 같은 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시킨 후, 팔라듐 존재하에 알콜용매에서 수소화 반응시켜 벤질기를 제거함으로써 목적하는 화합물 (5)를 제조한다. 이때, 아실화 반응은 다이메틸포름아미드와 같은 비양성자성 용매에서 N-메탄술포닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸(FMS)과 같은 아실화제를 사용하여 효과적으로 수행된다.

상기 화학식 1의 화합물의 제조에 사용되는 화학식 6, 7, 11, 13 및 14의 화합물은 통상적인 방법으로 용이하게 제조가능하고, 필요하면 시판하는 것을 구입하여 사용할 수도 있다.

이와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1의 퀴놀살린 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제하여 종양세포의 말기 분화를 선택적으로 유도함으로써 이들 종양세포의 증식을 억제한다.

따라서, 본 발명에서는 활성성분의 화학식 1의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 항암 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물에는 활성 성분인 화학식 1의 화합물이 조성물의 총중량을 기준으로 하여 0.1 내지 75 중량%, 바람직하게는 1 내지 50 중량%의 양으로 함유될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경.연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는

코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.

상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

유효 성분으로서 화학식 1의 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 2.5 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 5 내지 60 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

이하, 하기 제조예 및 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

제조예 1 : 2-(R)-브로모-3-페닐프로피오닉산

0°C에서 2-(R)-아미노-3-페닐프로피오닉산 (10.0 g, 60.53 mmol)을 브롬산/물 (26.29 ml /39.42 ml)에 녹이고, 질산나트륨 수용액 (13.36 g, 193.69 mmol)를 천천히 가한 후 동 온도에서 2시간 교반하였다. 감압 하에서 잔여분의 가스를 제거한 후 에테르로 추출, 건조, 여과, 감압 농축하여 노란색 액상의 목적물 13.71 g (98 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.2-3.3 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 3.4-3.5 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.3-4.4 (t, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 8.0-8.2 (brs, 1H); MS (EI, 70 eV) m/z 228 (M-1), 211, 203, 185, 166, 152, 149, 131, 120, 103, 91, 77, 65, 51.

제조예 2 : 2-(S)-브로모-3-페닐프로피오닉산

0°C에서 2-(S)-아미노-3-페닐프로피오닉산 (10.0 g, 60.53 mmol)를 브롬산/물 (26.29 ml /39.42 ml)에 녹이고, 질산나트륨 수용액 (13.36 g, 193.69 mmol)를 천천히 가한 후 동 온도에서 2시간 교반하였다. 감압 하에서 잔여분의 가스를 제거한 후 에테르로 추출, 건조, 감압 농축하여 노란색 액상의 목적물 13.71 g (98 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.2-3.3 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 3.4-3.5 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.3-4.4 (t, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 8.0-8.2 (brs, 1H); MS (EI, 70 eV) m/z 228 (M-1), 211, 203, 185, 166, 152, 149, 131, 120, 103, 91, 77, 65, 51.

제조예 3 : 3,4-다이아미노벤조산 메틸에스테르

3,4-다이아미노벤조산 (2.0 g, 13.1 mmol)를 메탄올 (45 ml)에 녹인 후 진한황산 (1.7 ml)을 천천히 가하고 18시간 동안 가열 환류시켰다. 반응이 종결되면 반응 용액을 실온으로 냉각 후 포화 중조로 PH 7.5로 조절한 다음 초산에틸로 추출하고 소금물로 세척, 건조(MgSO₄)시켜 농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)하여 노란색의 목적물 2.02 g (93 %)을 얻었다.

제조예 4 : 2-(2-페닐에틸)말로닉산 다이에틸 에스테르

소듐메톡사이드 (5.1 g, 75 mmol)를 무수 에탄올 (40 ml)에 녹인 후 다이에틸말로네이트 (7.6 ml, 50 mmol)와 (2-브로모에틸)벤젠 (8.9 ml, 65 mmol)을 가하고 5시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 감압 농축시키고 초산에틸로 추출, 건조(MgSO₄), 감압 농축하고 잔사를 감압 증류하여 무색 액상의 목적물 6.21 g (45 %)을 얻었다.

B.P. 125-129 °C /0.3 mmHg; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 6H, J = 6.9 Hz), 2.25 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.21 (m, 4H), 7.26 (m, 5H); MS (EI, 70 eV) 265 (M+ 1).

제조예 5 : 2-(3-페닐프로필)말로닉산 다이에틸 에스테르를 제조예 4와 같은 방법으로 합성하였다.

수율 2.77 g (40 %); TLC (EtOAc/Hex = 4/1) Rf 0.70; B.P. 130-135 oC /0.3 mmHg; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, 6H, J = 7.2 Hz, CH₃×2), 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.95 (m, 2H, CH₂), 2.64 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz, CH), 4.19 (m, 4H, OCH₂×2), 7.25 (m, 5H, ArH) ; MS (EI, 70 eV) m/z 279 (M+ 1).

제조예 6 : 4-(3-브로모프로필)-페놀

4-(3-하이드록시프로필)-페놀 (1 g, 6.57 mmol)을 48% 브롬산 (6 ml)에 녹이고, 진한 황산 (0.4 ml, 7.49 mmol)을 첨가하여 6시간 동안 가열 환류하였다. 얼음물을 쏟아붓고 2N 수산화나트륨 용액으로 pH를 조절한 후, 초산에틸로 추출, 건조(MgSO₄), 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸/노르말 헥산 = 1/4)로 정제하여 목적물 1.4 g(100%)을 얻었다.

B.P. 145-150 °C/ 0.1 mmHg; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (q, 2H, J= 6.5 Hz, CH₂), 2.6 (t, 2H, J=6.5 Hz, CH₂), 3.25 (t, 2H, J= 6.5 Hz, CH₂), 6.68 (s, 1H, OH), 6.9 (d, 2H, J= 9.0 Hz, ArH), 7.2(d, 2H, J=9.0 Hz, ArH).

제조예 7 : [3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-아요다이드

4-(3-브로모프로필)-페놀 (1.17 g, 5.44 mmol)을 2-부타논 (18 ml)에 녹이고, 벤질브로마이드 (0.8 ml, 6.53 mmol), 요오드화칼륨 (1.35 g, 8.16 mmol), 탄산칼륨 (1.5 g, 10.88 mmol)을 첨가하여 17시간 동안 가열 환류시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고 얼음물에 붓고 초산에틸로 추출, 건조(MgSO₄), 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸/노르말 헥산 = 1/19)로 정제하여 목적물 1.4 g(74%)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.07 (q, 2H, J= 7.2 Hz, CH₂), 2.66 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH₂), 3.15 (t, 2H, J= 6.8 Hz, CH₂D), 5.03 (s, 2H, PhCH₂), 6.89 (d, 2H, J= 6.4 Hz, ArH), 7.11(d, 2H, J=6.6 Hz, ArH), 7.36(m, 5H, ArH); MS (EI, 70ev) m/z 352(M⁺), 233, 197, 155, 115, 106, 91, 78, 65, 51.

제조예 8 : 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-말로닉산 다이에틸 에스테르를 제조예 4와 같은 방법으로 합성하였다.

수율 1.7 g (100 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/19) Rf 0.25; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (q, 6H, J = 6.2 Hz, CH₃×2), 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.56 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.33 (t, 1H, J = 6.8 Hz, CH), 4.18 (m, 4H, OCH₂×2), 5.01 (s, 2H, PhCH₂), 6.86 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH), 7.06 (d, 2H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.25 (m, 5H, ArH); MS (EI, 70 eV) m/z 384 (M⁺ + 1), 339, 309, 293, 264, 236, 219, 197, 173, 145, 133, 107, 91, 77, 65, 41.

제조예 9 : 1-(3-브로모프로필)-4-메톡시벤젠

3-(4-메톡시페닐)-프로판-1-올 (1 g, 6.01 mmol)을 시아노메탄 (10 ml)에 녹인 후, 0°C에서 트리페닐포스핀 (2.4 g, 9.02 mmol), 테트라브로모카본 (3 g, 9.02 mmol)을 첨가하여 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거한 후 잔사를 컬럼 크로마토그래피(이소프로필알코올/노르말 헥산 = 1/19)로 정제하여 노란색 액상의 목적물 877 mg (64%)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (m, 2H, CH₂), 2.60 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH₂), 3.35 (m, 1H, CH₂Br), 3.65 (m, 1H, CH₂Br), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, 2H, J = 6.8 Hz, ArH), 7.60 (d, 2H, J = 6.6 Hz, ArH).

제조예 10 : 2-(2-페닐에틸) 말로닉산

2-페닐에틸 말로닉산 다이에틸 에스테르 (6.21 g, 22.31 mmol)를 물 (60 ml), 에탄올 (6 ml)을 가하고 수산화칼륨 (5 g, 89.24 mmol)를 고체로 가하여 녹이고 100 °C에서 4시간 동안 교반하고 물층을 다이클로로메탄으로 세척하고 4N-HCl로 pH 2로 조절한 다음 초산에틸로 추출, 건조시켜 감압 농축하면 흰색 고체의 목적물 4.75 g (96 %)을 얻었다.

M.P. 125-128 °C; ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 2.14 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.30 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 7.23 (m, 5H); MS (EI, 70 eV) 209 (M⁺ + 1).

제조예 11 : 2-(3-페닐프로필)말로닉산을 제조예 10과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 2.55 g (115 %); TLC (MeOH/EtOAc = 1/9) Rf 0.30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (m, 2H, CH₂), 1.97 (m, 2H, CH₂), 2.65 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.44 (t, 1H, J = 7.2 Hz, CH), 7.25 (m, 5H, ArH); MS (EI, 70 eV) 223 (M⁺ + 1).

제조예 12 : 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-말로닉산을 제조예 10과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 1.81 g (83 %); TLC (EtOAc/Hexane = 1/2) Rf 0.10; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (m, 2H, CH₂), 1.85 (m, 2H, CH₂), 2.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.33 (t, 1H, J = 6.8 Hz, CH), 5.11 (s, 2H, PhCH₂), 6.90 (dd, 2H, J = 2.0, 8.6 Hz, ArH), 7.09 (d, 2H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.39 (m, 5H, ArH); MS (EI, 70 eV) 329 (M⁺ + 1), 285, 194, 167, 133, 121, 107, 91, 78, 65, 44.

제조예 13 : 2-브로모-2-(2-페닐에틸)말로닉산

2-페닐에틸 말로닉산 (4.75 g, 21.37 mmol)을 다이클로로메탄 (60 ml)에 녹인 후 브로민 (6.83 g, 42.74 mmol)를 가하고 35-40°C 정도에서 4시간 동안 교반 후 얼음물에 붓고 에틸에테르로 추출, 건조(MgSO₄), 감압 농축하고 잔사에 다이클로로메탄을 가하여 생성된 고체를 여과, 노르말 헥산으로 세척하여 흰색 고체의 목적물 6.13 g (100 %)을 얻었다.

M.P. 152-155°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.57 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 2.82 (t, 2H, J = 4.1 Hz) 7.36 (m, 5H)

제조예 14 : 2-브로모-2-(3-페닐프로필) 말로닉산을 제조예 13과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 3.73 g (108 %); TLC (HCO₂H/EtOH/EtOAc = 1/2/80) R_f 0.30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.65 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂) 7.33 (m, 5H, ArH); MS (EI, 70 eV) 302 (M+ 1).

제조예 15 : 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-2-브로모-말로닉산을 제조예 13과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 3.73 g (108 %); TLC (HCO₂H/EtOH/EtOAc = 1/2/80) R_f 0.60; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.30 (m, 2H, CH₂), 2.60 (t, 2H, J = 6.8 Hz, CH₂), 5.04, 5.13 (s, 2H, PhCH₂), 6.89 (dd, 2H, J = 8.6, 15.0 Hz, ArH), 7.06 (dt, 2H, J = 2.0, 6.4 Hz, ArH), 7.42 (m, 5H, ArH); MS (LC, 70 eV) 407 (M+ 1), 395, 392, 364, 363, 362, 361, 352, 351, 349, 327, 296, 269.

제조예 16 : 2-브로모-4-페닐부타노익산

2-브로모-2-(2-페닐에틸)말로닉산 (2 g, 6.97 mmol)을 160°C 정도에서 녹이고 168°C 정도에서 약 15분간 교반하여 냉각 후 다이클로로에탄으로 녹이고 여기에 증조 (20 ml)를 가하여 물층을 유기용매로 세척하였다. 얻어진 물층을 4N-HCl로 pH 2 조절 후 초산에틸로 추출, 건조, 농축하면 목적물 1.2 g (71 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 9.05 (brs, 1H); MS (EI, 70 eV) m/z 243 (M-1), 205, 185, 166, 155, 149, 131, 119, 103, 91, 77, 65, 51

제조예 17 : 2-브로모-5-페닐펜타노익산을 제조예 16과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 2.42 g (35 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) R_f 0.30; M.P. 83-85 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (m, 2H, CH₂), 2.09 (m, 2H, CH₂), 2.68 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH₂), 4.26 (t, 1H, J = 7.7 Hz, CH), 7.21 (m, 5H, ArH), 10.31 (brs, 1H, COOH); MS (EI, 70 eV) 258 (M+ 1).

제조예 18 : 5-(4-벤질옥시페닐)-2-브로모-펜타노익산을 제조예 16과 같은 방법으로 합성하였다.

수율 2 g (96 %); ¹H NMR (200 MHz, MeOD) δ 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.99 (m, 2H, CH₂), 2.56 (q, 2H, J = 9.6 Hz, CH₂), 4.32 (m, 1H, CHBr), 5.05, 5.14 (s, 2H, PhCH₂), 6.96 (m, 4H, ArH), 7.39 (m, 5H, ArH) ; MS (EI, 70 eV) 364 (M+ 1), 371, 197, 187, 165, 133, 114, 107, 91, 77, 65, 43

실시예 1 : 3(S)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (1-1) : 2-옥소-3-(R)-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산

제조예 2에 따라 합성한 2(S)-브로모-3-페닐프로피오닉산 (1.83 g, 8.0 mmol)과 3,4-다이아미노벤조익산 (460 mg, 3.02 mmol)를 1N 수산화나트륨 (8 ml)와 에탄올 (8 ml)에 녹이고 5시간 가열 환류 시켰다. 상온으로 냉각시켜 1N-HCl로 PH 3 정도로 산성화하여 생성된 고체를 여과, 건조하여 갈색 고체의 목적물 298 mg (35 %)을 얻었다.

단계 (1-2) : 2-옥소-3-(R)-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

3-옥소-2-(R)-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 (210 mg, 0.74 mmol)을 디메틸포름아미드 (4 ml)에 녹이고 0°C에서 트리에틸아민 (0.24 ml, 0.73 mmol), N-메탄술폰닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (250 mg, 0.89 mmol)를 가한 후 실온에서 20분 교반하였다. 벤질옥시아민 염산염 (198 mg, 1.25 mmol), 트리에틸아민 (0.24 ml, 0.73 mmol)을 다시 가하여 15분간 더 교반한 후 얼음물을 쏟아 부어 반응을 종결하였다. 초산에틸로 추출, 건조, 감압 농축 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)로 정제하여 목적물 256 mg (89 %)을 얻었다.

단계 (1-3) : 2-옥소-3-(R)-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

3-옥소-2-벤질-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드 (128 mg, 0.33 mmol)을 메탄올 (8 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (26 mg)을 가하고 수소풍선을 쫓은 후 2시간 교반하고 셀라이트로 여과, 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 목적물 80 mg (82 %)을 얻었다.

실시예 2 : 3(R)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드

제조예 1에서 합성한 2(R)-브로모-3-페닐프로피오닉산을 실시예 1의 단계 (1-1)에서 2(S)-브로모-3-페닐프로피오닉산 대신에 사용하고, 나머지는 실시예 1의 단계 (1-3)과 동일한 방법으로 목적화합물을 합성하였다.

실시예 3 : 2-옥소-3-페닐에틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (3-1) : 2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

제조예 16에서 합성한 2-브로모-4-페닐부타노익산 (500 mg, 2.06 mmol)를 디메틸포름아미드 (3 ml)에 녹이고 0°C에서 제조예 3에서 합성한 3,4-다이아미노 벤조익산 메틸에스테르 (342 mg, 2.06 mmol)을 가하고 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-네틸카르보다이이미드 염산염 (472 mg, 2.47 mmol), N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조 트리아졸 (230 mg, 1.13 mmol)를 가한 후 동 온도에서 5시간 교반하였다. 얼음물로 반응을 종결시키고 초산에틸로 추출하여 1N-염산용액, 중조, 소금물 순으로 세척, 건조, 감압 농축한 다음 노르말 헥산으로 재결정하여 흰색 고체의 목적물 599 mg (94 %)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 5.25 (td, J = 10.8, 7.5, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.75 (m, 2H), 8.45 (q, J = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 9.35 (brs, 1H); MS (EI, 70 eV) m/z 390 (M⁺), 361, 311, 286, 208, 194, 193, 166, 165, 145, 135, 117, 105, 91, 78, 65, 52.

단계 (3-2) : 2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산

2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (460 mg, 1.48 mmol)을 초산 (2 ml)에 녹이고 진한 황산 (0.3 ml, 5.93 mmol), 물 (2 ml)을 가한 후 4시간 환류 교반하였다. 반응이 종결되면 얼음물을 뜨거운 용액에 쏟아부어 1시간 교반하여 생성된 고체화합물을 여과, 건조하여 흰색 고체의 목적물 375 mg (85 %)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.95 (dd, J = 14.5, 8.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.5, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 9.78 (brs, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 296 (M⁺), 280, 279.

단계 (3-3) : 2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 (370 mg, 1.27 mmol)을 디메틸포름아미드 (4 ml)에 녹이고 0°C에서 트리에틸아민 (0.35 ml, 2.53 mmol), N-메탄술폰닐옥시-6-트리플루오로 벤조 트리아졸 (427 mg, 1.52 mmol)를 가한 후 실온에서 20분 교반하였다. 벤질옥시아민 염산염 (344 mg, 2.15 mmol), 트리에틸아민 (0.35 ml, 2.53 mmol)을 다시 가하여 15분간 더 교반한 후 얼음물을 쏟아부어 반응을 종결하였다. 초산에틸로 추출, 건조, 감압 농축 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)로 정제하여 목적물 226 mg (44 %)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3.15 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.45 (m, 2H).

단계 (3-4) : 2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사아미드

2-옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드 (194 mg, 0.48 mmol)을 메탄올 (1.6 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (39 mg)을 가하고 수소풍선을 꽂은 후 2시간 교반하고 celite로 여과, 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/초산에틸 = 1/9)로 정제하여 흰색 고체의 목적물 40 mg (27 %)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ 3.05 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.45 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H); MS (LC, 70 eV) m/z 311 (M⁺), 296, 295, 294, 280, 278, 276, 107, 101.

실시예 4 : 2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사아미드

단계 (4-1) : 2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

제조예 17에서 합성한 2-브로모-4-페닐펜타노익산을 사용하고 실시예 3의 단계 (3-1)와 동일한 방법으로 목적화합물을 제조하였다.

수율 225 mg (59 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.30; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (m, 4H, $\text{CH}_2 \times 2$), 2.55 (m, 2H, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (m, 1H, CH), 6.30 (m, 13H, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 324 (M⁺), 323, 296, 295, 281, 219, 177, 101.

단계 (4-2) : 2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 3의 단계 (3-2)와 동일한 방법으로 반응하여 목적화합물을 얻었다.

수율 186 mg (86 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.70; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + MeOD) δ 1.85 (m, 2H, CH₂), 2.34 (m, 2H, CH₂), 2.75 (m, 2H, CH₂), 5.44 (t, J = 2.8 Hz, 1H, CH), 7.15 (m, 5H, ArH), 7.80 (m, 3H, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 311 (M⁺), 296, 294, 293, 281, 231, 177, 145, 116, 101.

단계 (4-3) : 2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 3의 단계 (3-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 46 mg (19 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (m, 4H, CH₂×2), 2.3 (m, 2H, CH₂), 4.2 (m, 1H, CH), 4.7 (s, 2H, PhCH₂), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 6.85 (m, 12H, ArH), 8.40 (s, 1H, NH); MS (EI, 70eV) m/z 416(M⁺), 310, 294, 205, 192, 177, 163, 147, 131, 117, 105, 91, 77, 65, 51.

단계 (4-4) : 2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 3의 단계 (3-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 7 mg (24 %); TLC (MeOH/EtOAc = 1/9) Rf 0.10; ¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 1.85 (m, 4H, CH₂×2), 2.64 (m, 2H, CH₂), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.18 (m, 5H, ArH), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 326 (M⁺), 313, 311, 294, 284, 268, 247, 233, 205, 194, 179, 169, 150, 149, 141, 131, 124, 117.

실시예 5 : 3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드

단계 (5-1) : 2-옥소-3-[4-메톡시페닐]프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

제조예 9에 따라 제조한 1-(3-브로모프로필)-4-메톡시벤젠을 사용하고 실시예 3의 단계 (3-1)과 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (5-2) : 3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 3의 단계 (3-2)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 370 mg (91 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.10

단계 (5-3) : 3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 3의 단계 (3-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 137 mg (28 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (m, 2H, CH₂), 2.50 (m, 4H, CH₂×2), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.93 (s, 2H, PhCH₂), 5.97 (t, 1H, J = 6.6 Hz, CH), 6.79 (d, 2H, J = 28.2 Hz, ArH), 6.98 (d, 2H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.33 (m, 5H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH).

단계 (5-4) : 3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드

실시예 3의 단계 (3-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 21 mg (20 %); TLC (MeOH/EtOAc = 1/9) Rf 0.15; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.79 (m, 2H, CH₂), 2.70 (t, 2H, CH₂), 2.89 (m, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (m, 1H, CH), 6.78 (d, 2H, J = 6.4 Hz, ArH), 7.03 (d, 2H, J = 6.4 Hz, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.41 (dd, 2H, J = 7.0, 25.8 Hz, ArH), 10.34 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, NH).

실시예 6 : 3-[3-(4-히드록시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드

단계 (6-1) : 3-[3-(4-벤질옥시-페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

제조예 18 에 따라 제조한 5-(4-벤질옥시페닐)-2-브로모-펜타노익산을 사용하고 실시예 3의 단계 (3-1)과 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 1.1g (85 %, 2-steps); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.33; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (m, 2H, CH₂), 2.04 (m, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (dd, 1H, J = 5.2, 12.4 Hz, CH), 4.68 (br, 2H, NH), 4.94 (s, 2H, PhCH₂), 6.78 (m, 3H, ArH), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.29 (m, 5H, ArH), 7.71 (m, 2H, ArH); MS (EI, 70 eV) m/z 430 (M⁺), 432, 412, 339, 321, 293, 283, 254, 218, 205, 193, 177, 161, 146, 133, 117, 105, 91, 78, 65.

단계 (6-2) : 3-[3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 3의 단계 (3-2)와 동일한 방법으로 반응하여 목적화합물을 얻었다.

수율 332 mg (80 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.70

단계 (6-3) : 3-[3-(4-벤질옥시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산벤질옥시아마이드

실시예 3의 단계 (3-3)와 동일한 방법으로 반응하여 목적화합물을 얻었다.

수율 134 mg(37 %); TLC (EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, MeOD) δ 2.12 (m, 2H, CH₂), 2.70 (t, 2H, J = 4.8 Hz, CH₂), 2.89 (m, 2H, CH₂), 3.87 (t, J = 2.8 Hz, 1H, CH), 4.99 (s, 4H, PhCH₂), 6.85 (m, 2H, ArH), 7.10 (m, 2H, ArH), 7.36 (m, 10H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, 1H, J = 24.3 Hz, ArH); MS (EI, 70eV) m/z 416(M⁺), 310, 294, 205, 192, 177, 163, 147, 131, 117, 105, 91, 77, 65, 51.

단계 (6-4) : 3-[3-(4-히드록시옥시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드

실시예 3의 단계 (3-4)와 동일한 방법으로 반응하여 목적화합물을 얻었다.

수율 19 mg (33 %); TLC (MeOH/EtOAc = 1/19) Rf 0.15; ¹H NMR (200 MHz, MeOD) δ 2.12 (m, 2H, CH₂), 2.70 (t, 2H, J = 4.8 Hz, CH₂), 2.89 (m, 2H, CH₂), 3.87 (t, J = 2.8 Hz, 1H, CH), 6.68 (m, 2H, ArH), 7.05 (m, 2H, ArH), 7.58 (m, 1H, ArH), 7.65 (m, 1H, ArH), 7.71 (m, 1H, ArH); MS (EI, 70 eV) m/z 341 (M⁺), 154, 145, 114, 99, 84, 70, 66, 43

실시예 7 : 3-(2-벤젠술폰아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (7-1) : 3-(2-아지도-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

3-(2-브로모-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (3 g, 9.6 mmol)을 디메틸포름아미드 (16 ml) 에 녹이고 소듐아자이드 (750 mg, 11.5 mmol)를 가한 후 실온에서 20시간 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 얼음물을 가하고 초산에틸로 추출하고 소금물로 세척한 후 건조 (MgSO₄)하여 여과 후 감압 하에 용매를 제거하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체화합물 2.61 g (98 %)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (m, 1H, CH₂), 2.65 (m, 1H, CH₂), 3.85 (m, 1H, N3CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 6.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.80 (s, 1H, ArH), 7.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH); MS (EI, 70eV), m/z 275(M⁺), 247, 220, 205, 197, 177, 161, 118, 105, 92, 78, 54, 41

단계 (7-2) : 3-(2-아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

3-(2-아지도-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (2.6 g 9.5 mmol)을 메탄올 (110 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (522 mg)을 가하고 수소풍선을 꽂은 후 20시간 교반하였다. 반응이 종결되면 셀라이트를 깔고 여과하여 팔라듐/카본을 제거하고 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 목적물 2.05 g (87 %)을 얻었다.

단계 (7-3) : 3-(2-벤젠술폰아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

3-(2-아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (196 mg 0.787 mmol)을 다이클로로메탄 (6ml) 에 녹이고 벤젠술폰닐크로로라이드 (111 μl, 0.944 mmol)를 가하고 트리에틸아민 (132 μl)를 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 증조를 가하고 다이클로로메

탄로 추출하고 소금물로 세척한 후 건조(MgSO₄)하여 여과 후 감압 하에 용매를 제거하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)하여 흰색 고체의 목적물 160 mg (52 %)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (m, 1H, CH₂), 2.53 (m, 1H, CH₂), 2.62 (m, 1H, CH₂), 2.77 (m, 1H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (m, 1H, CH), 6.35 (s, 1H, NH), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.53 (m, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH), 7.76 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz, ArH), 7.95 (dd, 2H, J = 7.5, 1.2 Hz, ArH); MS (EI, 70eV) m/z 390(M⁺), 389, 358, 337, 307, 248, 230, 205, 188, 177, 77, 56.

단계 (7-4) : 3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (162 mg, 0.42 mmol)을 30% 에탄올 수용액 (1 ml)에 녹이고 일수 수산화리튬 (349 mg, 8.32 mmol)을 가한 후 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 얼음물을 반응액에 쏟아붓고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 2N 황산용액으로 pH를 조절하여 생성된 고체화합물을 여과, 건조하여 흰색 고체화합물 111 mg (70 %)을 얻었다.

단계 (7-5) : 3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 (111 mg, 0.30 mmol)을 디메틸포름아미드 (1 ml)에 녹이고 0°C에서 벤질옥시아민 염산염 (115 mg, 0.60 mmol), 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-네틸카르보다이이미드 염산염 (91 mg, 0.45 mmol), N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (38 mg, 0.24 mmol), 트리에틸아민 (125 μl, 0.90 mmol)를 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액에 얼음물을 쏟아붓고 초산에틸로 추출, 1N 염산 용액, 중조, 소금금 순으로 세척, 건조(MgSO₄), 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸)로 정제하여 목적물 85 mg(59 %)을 얻었다.

(EtOAc/Hex = 1/1) Rf 0.45 ; ¹H NMR (200 MHz, acetone-d₆) δ 2.19 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 3.55 (td, 1H, J = 9.8, 1.4 Hz, CH₂), 3.76 (td, 1H, J = 9.8, 3.0 Hz, CH₂), 4.25 (t, 1H, J = 9.6 Hz, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH₂), 5.17 (bs, 1H, NH), 6.80 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.49 (m, 10H, ArH), 7.86 (d, 2H, J = 9.2 Hz, ArH).

단계 (7-6) : 3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

3-(2-벤젠술폰닐아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드 (78 mg, 0.16 mmol)을 메탄올 (1 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (15.6 mg)을 가하고 수소풍선을 꽂은 후 2시간 교반하였다. 셀라이트로 여과, 감압 농축한 후 이소프로필알코올로 재결정하여 흰색 고체의 목적물 40 mg (64 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.07 (m, 1H, CH₂), 2.37 (m, 1H, CH₂), 3.44 (m, 1H, CH₂), 3.70 (m, 1H, CH₂), 4.18 (m, 1H, CH), 6.74 (m, 1H, ArH), 7.42 (m, 5H, ArH), 7.86 (m, 2H, ArH), 10.41 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70eV) m/z 491(M⁺), 377, 358.

실시예 8 : 3-[2-(4-톨루엔술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (8-1) : 3-[2-(4-톨루엔-4-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)에서 벤젠 술폰닐 클로라이드 대신에 톨루엔 술폰닐 클로라이드를 사용하고 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 150 mg (53 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.40; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (m, 1H, CH₂), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 2.54(m, 1H, CH₂), 2.58 (m, 1H, CH₂), 3.74 (m, 1H, CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (dd, 1H, J = 10.6, 3.5 Hz, CH), 6.07 (s, 1H, NH), 6.79 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.30 (d, 2H, J = 7.9 Hz, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.74 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.80 (d, 2H, J = 7.9 Hz, ArH); MS (EI, 70eV) m/z 403(M⁺), 272, 321, 248, 193, 193, 177, 118, 91, 56, 44.

단계 (8-2) : 3-[2-(4-톨루엔-4-술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 144 mg (100 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.30.

단계 (8-3) : 3-[2-(4-톨루엔-4-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 63 mg(35 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.15; ¹H NMR (200 MHz, acetone-d₆) δ 2.19 (m, 1H, CH₂), 2.42 (s, 3H, PhCH₃), 2.51 (m, 1H, CH₂), 3.55 (td, 1H, J = 9.6, 3.0 Hz, CH₂), 3.76 (td, 1H, J = 9.6, 3.0 Hz, CH₂), 4.25 (t, 1H, J = 8.6 Hz, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH₂), 5.17 (bs, 1H, NH), 6.80 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.49 (m, 9H, ArH), 7.86 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH), 10.56 (s, 1H, NH).

단계 (8-4) : 3-[2-(4-톨루엔술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 42 mg (94 %) TLC (MeOH/EtOAc = 1/9) Rf 0.15

실시예 9 : 3-[2-(4-메톡시벤젠-술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (9-1) : 3-[2-(4-메톡시벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 218 mg (55 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.40

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (m, 1H, CH₂), 2.48 (m, 1H, CH₂), 2.70 (m, 1H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (m, 1H, CH₂), 4.19 (m, 1H, CH), 6.53 (s, 1H, NH), 6.96 (d, 2H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.15 (m, 1H, ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.90 (m, 3H, ArH)

Mass (EI, 70eV) m/z 419(M⁺), 388, 337, 322, 248, 229, 215, 205, 193, 177, 161, 107, 56.

단계 (9-2) : 3-[2-(4-메톡시벤젠술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 254 mg (100 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0

단계 (9-3) : 3-[2-(4-메톡시벤젠술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 69 mg (32 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.20; ¹H NMR (200 MHz, acetone-d₆) δ 2.16 (m, 1H, CH₂), 2.48 (m, 1H, CH₂), 3.57 (m, 1H, CH₂), 3.75 (m, 1H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH₂), 5.17 (bs, 1H, NH), 6.80 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.09 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.45 (m, 7H, ArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.91 (d, 2H, J = 9.0 Hz, ArH), 10.56 (s, 1H, NH).

단계 (9-4) : 3-[2-(4-메톡시벤젠-술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 47 mg (100 %) TLC (MeOH/EtOAc = 1/19) Rf 0.15; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.01 (m, 1H, CH₂), 2.33 (m, 1H, CH₂), 2.81 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (t, 1H, J = 8.7 Hz, CH₂), 3.66 (t, 1H, J = 8.7 Hz, CH₂), 4.09 (m, 1H, CH), 6.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.41 (d, 2H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz, ArH); MS (LC, 70eV) m/z 421(M⁺), 405, 391.

실시예 10 : 3-[2-(4-플루오로벤젠-술폰닐아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (10-1) : 3-[2-(4-플루오로벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 212 mg (67 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.40

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (m, 2H, CH_2), 2.49 (m, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (td, 1H, J = 17.7, 8.1 Hz, CH), 6.71 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.05 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, J = 9.4 Hz, ArH), 7.81 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.00 (d, 2H, J = 8.4 Hz, ArH); MS (GC, 70 Hz) m/z 407(M⁺), 376, 248, 205, 177, 56.

단계 (10-2) : 3-[2-(4-플루오로벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (10-3) : 3-[2-(4-플루오로벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 84% (2-steps); TLC (EtOAc/Hex = 3/1) Rf 0.15; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone- d_6) δ 2.27 (m, 1H, CH_2), 3.55 (m, 1H, CH_2), 3.77 (m, 1H, CH_2), 4.07 (m, 1H, CH_2), 4.31 (td, 1H, J = 17.7, 8.1 Hz, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH_2), 6.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 6.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.40 (m, 8H, ArH), 8.04 (t, 2H, J = 7.6 Hz, ArH); MS (LC, 70 Hz), m/z 499(M⁺), 394.

단계 (10-4) : 3-[2-(4-플루오로벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 84% (2-steps); TLC (EtOAc/Hex = 3/1) Rf 0.15; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone- d_6) δ 2.27 (m, 1H, CH_2), 3.55 (m, 1H, CH_2), 3.77 (m, 1H, CH_2), 4.07 (m, 1H, CH_2), 4.31 (td, 1H, J = 17.7, 8.1 Hz, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH_2), 6.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 6.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.40 (m, 8H, ArH), 8.04 (t, 2H, J = 7.6 Hz, ArH); MS (LC, 70 Hz), m/z 499(M⁺), 394.

실시예 11 : 3-[2-(4-tert부틸벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (11-1) : 3-[2-(4-tert부틸벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 270 mg (44 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.40; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H, CH_3), 2.26 (m, 1H, CH_2), 2.41 (m, 1H, CH_2), 3.68 (m, 1H, CH_2N), 3.84 (m, 1H, CH_2N), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (m, 1H, CH), 6.15 (bs, 1H, NH), 7.03 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.58 (m, 3H, ArH), 7.85 (m, 4H, ArH), 9.41 (bs, 1H, NH)

단계 (11-2) : 3-[2-(4-tert부틸벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (11-3) : 3-[2-(4-tert부틸벤젠술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 69% (2-steps); TLC (EtOAc) Rf 0.80; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD- d_4) δ 1.36 (s, 9H, t-Bu), 2.07 (m, 1H, CH_2), 2.43 (m, 1H, CH_2), 3.50 (m, 1H, CH_2), 3.66 (m, 1H, CH_2), 4.31 (t, 1H, J = 8.9 Hz, CH), 4.92 (s, 2H, PhCH_2), 6.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.36 (m, 3H, ArH), 7.47 (m, 4H, ArH), 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.89 (d, 2H, J = 8.6 Hz, ArH)

단계 (11-4) : 3-[2-(4-tert부틸벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 69% TLC (MeOH/EtOAc = 1/10) Rf 0.30; ¹H NMR (300 MHz, aceton-d₆) δ 1.46 (s, 9H, t-Bu), 2.50 (m, 1H, CH₂), 2.90 (m, 1H, CH₂), 3.68 (t, 1H, J = 8.6 Hz, CH₂N), 3.89 (t, 1H, J = 8.8 Hz, CH₂N), 4.34 (t, 1H, J = 8.4 Hz, CH), 5.36 (bs, 2H, NH), 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.64 (s, 1H, ArH), 7.74 (m, 3H, ArH), 8.02 (d, 2H, J = 8.5 Hz, ArH).

실시예 12 : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (12-1) : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 306 mg (74 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (m, 1H, CH₂), 2.00 (m, 1H, CH₂), 3.22 (m, 1H, CH₂N), 3.34 (m, 1H, CH₂N), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (m, 1H, CH), 6.58 (d, 1H, J = 12.9 Hz, ArH), 7.36 (m, 7H, ArH), 7.68 (d, 2H, J = 11.7 Hz, ArH), 7.80 (d, 1H, J = 12.6 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, J = 11.7 Hz, ArH), 8.45 (d, 1H, J = 13.2 Hz, NH); MS (EI, 70eV) m/z 439(M⁺), 356, 248, 192, 177, 127, 79, 56, 44.

단계 (12-2) : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (12-3) : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 140 mg (48 %) (2-steps); TLC (EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.41; ¹H NMR (200 MHz, acetone-d₆) δ 2.12 (m, 1H, CH₂), 2.35 (m, 1H, CH₂), 3.48 (td, 1H, J = 9.6, 2.8 Hz, CH₂), 3.70 (td, 1H, J = 9.6, 2.8 Hz, CH₂), 4.29 (m, 1H, CH), 4.94 (s, 2H, PhCH₂), 5.15 (bs, 1H, NH), 6.78 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 7.54 (m, 10H, ArH), 8.08 (dd, 1H, J = 7.8, 2.0 Hz, ArH), 8.21 (d, 1H, J = 9.2 Hz, ArH), 8.45 (dd, 1H, J = 9.2, 1.2 Hz, ArH), 8.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 10.55 (s, 1H, NH).

단계 (12-4) : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 69% TLC (MeOH/EtOAc = 1/10) Rf 0.30; ¹H NMR (300 MHz, aceton-d₆) δ 2.07 (m, 1H, CH₂), 2.31 (m, 1H, CH₂), 3.46 (m, 1H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 4.27 (m, 1H, CH), 6.72 (dd, 1H, J = 43.3, 8.4 Hz, ArH), 7.65 (m, 5H, ArH), 8.15 (m, 2H, ArH), 8.45 (m, 1H, ArH), 8.77 (m, 1H, ArH), 10.49 (bs, 1H, NH)

Mass (LC, 70eV) m/z 441(M⁺), 439, 425, 279, 205, 149.

실시예 13 : 3-[2-(나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (13-1) : 3-[2-(나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

실시예 7의 단계 (7-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 215 mg (60 %); TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (m, 1H, CH₂), 2.58 (m, 1H, CH₂), 3.56 (m, 1H, CH₂N), 3.73 (m, 1H, CH₂N), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, CH), 6.24 (d, 1H, J = 4.9 Hz, NH), 6.77 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 7.61 (m, 4H, ArH), 7.93 (m, 5H, ArH), 8.51 (s, 1H, NH); MS (GC, 70 Hz) m/z 439(M⁺), 408, 357, 177, 127, 56.

단계 (13-2) : 3-[2-(나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 7의 단계 (7-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (13-3) : 3-[나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질 옥시아마이드

실시예 7의 단계 (7-5)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 90%(2-steps); TLC (EtOAc/Hex = 3/1) Rf 0.60; ¹H NMR (200 MHz, acetone-d₆) δ 2.16 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 3.54 (m, 1H, CH₂), 3.74 (m, 1H, CH₂), 4.34 (m, 1H, CH), 4.94 (s, 2H, PhCH₂), 5.19 (bs, 1H, NH), 6.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.46 (m, 6H, ArH), 7.68 (m, 2H, ArH), 8.08 (m, 5H, ArH), 8.62 (s, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH); Mass (LC, 70eV) m/z 531(M⁺), 419, 391.

단계 (13-4) : 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 7의 단계 (7-6)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 68% TLC (MeOH/EtOAc = 1/10) Rf 0.10; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 1.83 (m, 1H, CH₂), 2.13 (m, 1H, CH₂), 3.28 (m, 1H, CH₂), 3.52 (m, 1H, CH₂), 4.31 (m, 1H, CH), 5.55(bs, 2H, NH), 6.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.71 (m, 4H, ArH), 8.01 (m, 4H, ArH), 8.53 (s, 1H, ArH), 8.75 (bs, 1H, NH), 10.83 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70eV) m/z 439.1(M⁻), 425, 405, 355, 263, 102.

실시예 14 : 3-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (14-1) : (2-브로모에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르

γ-부티로락톤 (4.6 ml 53.4 mmol)과 트리클로로포스핀 (264 μl)을 가하고 50°C에서 브로민 (0.4ml 8 mmol)을 천천히 넣고 80°C 조절 후 브로민 (3 ml 60 mmol)을 10분 동안 적가하였다. 100°C에서 2시간 동안 교반 후 실온으로 냉각시키고 디메틸포름아미드 (50 ml)와 2,3-다이아미노벤조산 메틸에스테르 (9 g, 54 mmol)을 가하여 녹인 후 0°C로 냉각시켰다. 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-네틸카르보다이이미드 염산염 (12.4 g, 65 mmol)과 N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (6 g, 27 mmol)을 순서대로 가하고 0°C에서 30분 교반 후 실온에서 2시간 더 반응시킨 다음 물에 넣어 세척 후 건조(MgSO₄)하여 실리카겔로 여과 농축하여 얻은 잔사를 디메틸포름아미드 (30 ml)에 녹이고 K₂CO₃ (8.4 g, 60.78 mmol)을 가하여 25°C에서 8시간 동안 반응시킨 다음 냉수에 넣고 초산에 킬로 추출하고 소금물로 세척, 건조(MgSO₄), 감압, 농축 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 주황색의 고체 목적물 8.43 mg (50%)을 얻었다.

(EtOAc/Hex = 1/1), Rf 0.20; ¹NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (dt, 1H, J = 7.8, 2.4 Hz, CH₂), 2.91 (dt, 1H, J = 14.4, 6.6 Hz, CH₂), 3.75 (tt, 1H, J = 10.0, 2.2 Hz, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (tt, 1H, J = 8.2, 1.6 Hz, CH₂), 4.63 (dd, 1H, J = 6.9, 2.2 Hz, CH), 7.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz, ArH); MS (EI, 70eV), m/z 314(M⁺), 297, 268, 233, 205, 175, 145, 118, 55

단계 (14-2) : 2-(2-브로모에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-메틸 에스테르

아연 (6 mg)을 벤젠 (8 ml)에 녹이고 카보벤조옥시클로라이드 (336 μl)을 가하고 실온에서 15분동안 반응시킨 후 3-(2-브로모에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸에스테르 (600 mg, 1.916 mmol)을 가하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 아세톤으로 희석하고 셀라이트를 깔고 여과 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제(초산에틸/노르말 헥산 = 1/2)하여 노란색 고체 목적물 428 g (50%)을 얻었다.

(EtOAc/Hex = 1/1), Rf 0.60; ¹NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (dt, 1H, J = 4.6, 2.0 Hz, CH₂), 3.12 (dt, 1H, J = 15.0, 7.0 Hz, CH₂), 3.75 (m, 1H, CH₂), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (m, 1H, CH₂), 4.55 (dd, 1H, J = 6.5, 2.0 Hz, CH), 5.19 (s, 2H, PhCH₂), 7.33 (m, 5H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 8.00 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz, ArH); MS (EI, 70eV), m/z 446(M⁺), 402, 358, 267, 231, 205, 177, 145, 118, 65, 41

단계 (14-3) : 2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-메틸 에스테르

2-(2-브로모에틸)-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-메틸 에스테르 (280 mg 0.625 mmol)을 디아미노포름아미드 (3ml)에 녹이고 2H-나프토[1,8-cd]이소사이아졸 1,1-디옥사이드

(142 mg, 0.688 mmol)를 가하고 트리에틸아민 (95 μ l, 0.688 mmol)를 가한 후 50 °C에서 4시간 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 중조를 가하고 다이클로로메탄로 추출하고 소금물로 세척한 후 건조(MgSO₄)하여 여과 후 감압 하에 용매를 제거하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)하여 노란색 고체의 목적물을 얻었다.

수율 294 mg (82 %) TLC (EtOAc/Hex = 1/1), Rf 0.20; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (m, 1H, CH₂), 2.53 (m, 1H, CH₂), 2.62 (m, 1H, CH₂), 2.77 (m, 1H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (m, 1H, CH), 6.35 (s, 1H, NH), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.53 (m, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH), 7.76 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz, ArH), 7.95 (dd, 2H, J = 7.5, 1.2 Hz, ArH); MS (EI, 70eV) m/z 390(M⁺), 389, 358, 337, 307, 248, 230, 205, 188, 177, 77, 56.

단계 (14-4) : 2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르

2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-메틸 에스테르 (132 mg, 0.23 mmol)을 30% 에탄올 수용액 (1 ml)에 녹이고 일수 수산화리튬 (194 mg, 4.62 mmol)을 가한 후 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 얼음물을 반응액에 쏟아 붓고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 2N 황산 용액으로 pH를 조절하여 생성된 고체화합물을 여과, 건조하여 고동색 고체의 목적물 82 mg (65 %)을 얻었다.

단계 (14-5) : 7-벤질옥시카바모일-2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-벤질옥시아마이드

2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 (78 mg, 0.14 mmol)을 디메틸포름아미드 (0.2 ml)에 녹이고 0°C에서 N-메탄술폰닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (47 mg, 0.17 mmol)를 가한 후 실온에서 20분 교반하였다. 벤질옥시아민 염산염 (38 mg, 0.24 mmol), 트리에틸아민 (39 μ l, 0.28 mmol)을 다시 가하여 15분간 더 교반한 후 얼음물을 쏟아부어 반응을 종결하였다. 초산에틸로 추출, 건조(MgSO₄), 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(초산에틸/노르말 헥산 = 1/2)로 정제하여 목적물 43 % (2-steps)을 얻었다.

단계 (14-6) : 3-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

7-벤질옥시카바모일-2-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-벤질옥시아마이드 (30 mg, 0.05 mmol)을 메탄올 (1 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (6 mg)을 가하고 수소공전을 끝낸 후 16시간 교반하였다. 셀라이트로 여과, 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(메탄올/초산에틸 = 1/9)로 정제하여 노란색 고체의 목적물을 얻었다.

실시예 15 : 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸-2-일)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (15-1) : 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르 7-메틸 에스테르

실시예 14의 단계 (14-3)에 사용한 2H-나프토[1,8-cd]이소사이아졸 1,1-디옥사이드 대신에 1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸을 사용하여 동일한 방법으로 반응하여 목적화합물을 수득하였다.

수율 264 mg (89 %) TLC (EtOAc/Hex = 2/1), Rf 0.30; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (m, 1H, CH₂), 2.82 (m, 1H, CH₂), 3.21 (m, 2H, CH₂N), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (m, 1H, CH), 5.20 (s, 2H, PhCH₂), 7.42 (m, 5H, ArH), 8.01 (m, 6H, ArH), 8.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 9.53 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70 Hz) m/z 550(M⁺), 506, 449, 403, 359, 174, 131.

단계 (15-2) : 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1,7-디카르복시산 1-벤질 에스테르

실시예 14의 단계 (14-4)와 동일한 방법으로 목적화합물을 수득하였다.

단계 (15-3) : 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸-2-일)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아미드

실시예 14의 단계 (14-5)와 동일한 방법으로 목적화합물을 수득하였다.

수율 69 % (2-steps) TLC (MeOH/EtOAc = 1/4) Rf 0.80; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.58 (m, 1H, CH₂), 2.68 (m, 1H, CH₂), 3.65 (m, 1H, CH₂N), 3.84 (m, 1H, CH₂N), 4.85 (s, 2H, PhCH₂), 5.04 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH), 6.73 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.39 (m, 6H, ArH), 7.88 (m, 5H, ArH); MS (LC, 70eV) m/z, 507(M⁺), 391, 219, 202, 102.

단계 (15-4) : 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사시아졸-2-일)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 14의 단계 (14-6)와 동일한 방법으로 목적화합물을 수득하였다.

수율 51% TLC (MeOH/EtOAc = 1/10) Rf 0.20; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ

2.84 (m, 2H, CH₂), 3.80 (m, 1H, CH₂N), 4.05 (m, 1H, CH₂N), 5.06 (t, 1H, J =

9.6 Hz, CH), 6.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH),

7.65 (s, 1H, ArH), 8.13 (m, 4H, ArH).

실시예 16 : 2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (16-1) : 2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

3,4-디아미노 벤조산 (575 mg, 3.75 mmol)을 1N 수산화나트륨 용액 (10ml)에 녹이고 N-페닐말레익이미드 (1.73 g, 10 mmol)를 첨가하여 90°C에서 5시간 교반시켰다. 상온으로 냉각시켜 1N 염산 용액으로 PH 3정도로 산성화하여 고체를 여과, 건조하여 노란색 고체목적물 1.4 g (115 %, crude)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (m, 2H, COCH₂), 4.25 (t, 1H), 7.30 (m, 8H, ArH), 10.0 (s, 1H, NH), 10.6 (s, 1H, NH), 12.4 (s, 1H, COOH); MS (EI, 70 ev) 44, 65, 77, 93, 105, 123, 134, 145, 163, 175, 190, 204, 232, 325.

단계 (16-2) : 2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아미드

2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 (440 mg, 1.32 mmol)을 디메틸포름아미드 (6.6 ml)에 녹이고, 0°C로 냉각시킨 후 N-메탄술폰닐옥시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (456 mg, 1.62 mmol), 트리에틸아민 (0.37 ml, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 20분간 교반시키고 벤질옥시 아민 염산염 (359 mg, 2.25 mmol), 트리에틸아민 (0.37 ml, 2.65 mmol)를 첨가하여 다시 15분간 교반시켰다. 얼음물로 반응을 종결시키고 초산에틸로 추출한 후 건조(MgSO₄), 여과, 농축한 다음 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸/노르말 헥산 = 2/1)로 정제하여 노란색 액상의 목적물 225 mg (40 %)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (m, 2H, COCH₂), 4.24 (t, 1H), 4.85 (s, 2H, ArCH₂), 7.20 (m, 13H, ArH), 10.0 (s, 1H, NH), 10.5 (s, 1H, NH), 11.4 (d, 1H, J = 17 Hz).

단계 (16-3) : 2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드

2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아미드 (167 mg, 0.39 mmol)을 메탄올 (1 ml)에 녹이고 10% 팔라듐/카본 (33 mg)을 첨가하였다. 수소 하에서 3시간 동안 교반하고 셀라이트로 여과, 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/초산에틸 = 1/9)로 정제하여 노란색 고체의 목적물 100 mg (76 %)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.75 (m, 2H, COCH₂), 4.28 (s, 1H), 7.1 (m, 8H, ArH), 8.8 (brs, 1H, OH), 10.0 (s, 1H, NH), 10.5 (s, 1H, NH), 10.9 (brs, 1H, NH).

실시예 17 : 3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (17-1) : 3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르

3-(2-아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.80 mmol)을 디메틸포름아미드 (2 ml)에 녹이고 0°C로 냉각한 후 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-네틸카르보다이이미드 염산염 (200 mg, 1.04 mmol), N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (163 mg, 0.80 mmol)을 가한 후 벤조산 (117 mg, 0.96 mmol)를 가한 뒤 실온에서 3시간 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 얼음 물을 가하고 초산에틸로 추출하고 2N 염산용액, 중조, 소금물로 세척한 후 건조 (MgSO₄)하여 여과 후 감압 하에 용매를 제거하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체 목적물 80 mg (28%)을 얻었다.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (m, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (m, 2H, CH₂), 4.79 (m, 1H, CH), 7.53 (m, 4H, ArH), 7.74 (m, 3H, ArH), 8.27 (m, 1H, ArH); MS (EI, 70eV) m/z 353(M+), 254, 239, 223, 211, 195, 183, 164, 143, 127, 119, 105, 91, 77, 63, 51.

단계 (17-2) : 3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르 (213 mg, 0.60 mmol)을 30% 에탄올 수용액 (4 ml)에 녹이고 일수 수산화리튬 (506 mg, 12.06 mmol)을 가한 후 50 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 얼음물을 반응액에 쏟아붓고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 2N 황산용액으로 pH를 조절하여 생성된 고체화합물을 여과, 건조하여 흰색 고체화합물 106 mg (52 %)을 얻었다.

(EtOAc/Hex = 2/1) Rf 0.15 M.P = 196°C.

단계 (17-3) : 3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 (96 mg, 0.28 mmol)을 디메틸포름아미드 (0.5 ml)에 녹이고 0°C에서 벤질옥시아민 염산염 (107 mg, 0.56 mmol), 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-네틸카르보다이이미드 염산염 (85 mg, 0.42 mmol), N-하이드록시-6-트리플루오로 벤조트리아졸 (45 mg, 0.28 mmol), 트리에틸아민 (117 μ l, 0.84 mmol) 를 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 얼음물을 쏟아붓고 초산 에틸로 추출, 1N 염산 용액, 중조, 소금물 순으로 세척, 건조(MgSO₄), 감압 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (초산에틸)로 정제하여 목적물 76 mg(61 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆ + DMSO-d₆) δ 2.42 (td, 1H, J = 9.0, 7.8 Hz, CH₂), 2.63 (td, 1H, J = 9.0, 7.8 Hz, CH₂), 3.77 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz, CH₂N), 3.84 (td, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz, CH₂N), 4.64 (t, 1H, J = 7.8 Hz, CH), 4.97 (s, 2H, PhCH₂), 5.59 (bs, 1H, NH), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.65 (m, 10H, ArH), 7.96 (d, 2H, J = 6.9 Hz, ArH), 8.79 (d, 1H, J = 7.5 Hz, NH).

단계 (17-4) : 3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

3-(2-벤조일아미노 에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드 (65 mg, 0.15 mmol)을 메탄올 (1 ml)에 녹이고 10 % 팔라듐/카본 (13 mg)을 가하고 수소풍선을 꽂은 후 2시간 교반하였다. 셀라이트로 여과, 감압 농축한 후 이소프로필알코올로 재결정하여 흰색 고체의 목적물 38.2 mg (73 %)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.32 (m, 1H, CH₂), 2.51 (m, 1H, CH₂), 3.59 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH₂), 3.74 (t, 1H, J = 8.1 Hz, CH₂), 4.46 (t, 1H, J = 9.0 Hz, CH), 6.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.38 (m, 5H, ArH), 7.81 (d, 1H, J = 6.9 Hz, ArH), 8.37 (bs, 1H, NH), 10.45 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70Hz) m/z 355(M⁺), 339, 243.

실시예 18 : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (18-1) : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르

실시예 17의 단계 (17-1)의 벤조산 대신에 4-메틸 벤조산을 사용하고, 나머지는 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 88 mg (32%) ;TLC (Hex/EtOAc = 1/4), Rf 0.30 ; NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (m, 1H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.45 (m, 1H, CH₂), 3.34 (m, 1H, CH₂N), 3.50 (m, 1H, CH₂N), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (m, 1H, CH), 6.05 (bs, 2H, NH), 7.30 (d, 2H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.62 (m, 2H, ArH), 7.79 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH), 8.87 (bs, 1H, NH) ; (LCMSHz) m/z 368.1(M⁺), 204.1, 175.1, 174.2, 129.1

단계 (18-2) : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 17의 단계 (17-2)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (18-3) : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 17의 단계 (17-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 65%(2-steps)TLC (EtOAc) Rf 0.20 ; ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.31 (m, 1H, CH₂), 2.61 (m, 1H, CH₂), 3.62 (m, 2H, CH₂ N), 4.46 (t, 1H, J = 8.0 Hz, CH), 4.83 (s, 2H, PhCH₂), 6.72 (d, 1H, J = 7.9 Hz, ArH), 7.38 (m, 9H, ArH), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH); MS (LC, 70Hz) m/z 457.2(M⁻), 183.1, 119.1, 113.1.

단계 (18-4) : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 17의 단계 (17-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 63 % TLC (EtOAc) Rf 0.10 ; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ2.38 (s, 3H, CH₃), 2.43 (m, 1H, CH₂), 2.64 (m, 1H, CH₂), 3.81 (m, 1H, CH₂), 3.88 (m, 1H, CH₂), 4.57 (t, 1H, J = 9.0 Hz, CH), 5.48 (bs, 1H, NH), 6.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.56 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz, ArH), 8.40 (bs, 1H, NH), 10.52 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70Hz) m/z 369.2(M⁺), 351.2, 336.2.

실시예 19 : 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (19-1) : 3-[2-(4-메톡시 일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르

실시예 17의 단계 (17-1)의 벤조산 대신에 4-메톡시 벤조산을 사용하고, 나머지는 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 235 mg (60%) TLC (Hex/EtOAc = 1/2), Rf 0.20; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ2.46 (m, 1H, CH₂), 2.69 (m, 1H, CH₂), 3.48 (m, 1H, CH₂N), 3.73 (m, 1H, CH₂N), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (q, 1H, J = 8.4 Hz, CH), 6.07 (bs, 2H, NH), 6.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.03 (d, 2H, J = 8.0 Hz, ArH), 7.63 (d, 2H, J = 9.8 Hz, ArH), 7.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz, ArH), 8.84 (d, 1H, J = 7.4 Hz, NH).

단계 (19-2) : 3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 17의 단계 (17-2)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (19-3) : 3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 베질옥시아마이드

실시예 17의 단계 (17-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 98%(2-steps) TLC (MeOH/EtOAc = 4/1) Rf 0.55; NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ2.28 (m, 1H, CH₂), 2.49 (m, 1H, CH₂), 3.60 (m, 1H, CH₂N), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (m, 1H, CH₂N), 4.40 (m, 1H, CH), 4.84 (s, 2H, PhCH₂), 5.39 (bs, 2H, NH), 6.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 6.86 (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 7H, ArH), 7.76 (d, 1H, J = 6.9 Hz, ArH), 8.22 (d, 1H, J = 6.9 Hz, ArH), 10.49 (bs, 1H, NH); MS (LC, 70Hz) m/z 459.2(M⁻), 441.2.

단계 (19-4) : 3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 17의 단계 (17-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 82 % TLC (MeOH/EtOAc = 4/1) Rf 0.20; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ2.28 (m, 1H, CH₂), 2.48 (m, 1H, CH₂), 3.58 (m, 1H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (m, 1H, CH₂), 3.89 (m, 1H, CH), 4.98 (bs, 1H, NH), 6.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.35 (m, 4H, ArH), 7.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.94 (t, 1H, J = 8.4 Hz, ArH); MS (LC, 70Hz) m/z 403.1(M⁺), 390.1, 208.9.

실시예 20 : 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (20-1) : 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르

실시예 17의 단계 (17-1)의 벤조산 대신에 4-플루오로 벤조산을 사용하고, 나머지는 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 219 mg (75%) TLC (Hex/EtOAc = 1/4), Rf 0.40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ2.20 (m, 1H, CH₂), 2.50 (m, 1H, CH₂), 3.35 (m, 1H, CH₂N), 3.49 (m, 1H, CH₂N), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (dd, 1H, J = 16.8, 8.6 Hz, CH), 6.04 (bs, 1H, NH), 6.75 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.34 (m, 2H, ArH), 7.64 (m, 2H, ArH), 7.95 (m, 2H, ArH), 8.89 (d, 1H, J = 8.2 Hz, NH).

단계 (20-2) : 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 17의 단계 (17-2)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (20-3) : 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 17의 단계 (17-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (20-4) : 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노) 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

수율 32 mg TLC (MeOH/EtOAc = 1/10) Rf 0.10; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.42 (m, 1H, CH₂), 2.62 (m, 1H, CH₂), 3.72 (td, 1H, J = 9.5, 2.7 Hz, CH₂), 3.87 (m, 1H, CH₂), 4.59 (t, 1H, J = 7.4 Hz, CH), 6.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.21 (t, 2H, J = 9.3 Hz, ArH), 7.57 (m, 2H, ArH), 7.99 (m, 2H, ArH), 8.55 (bs, 1H, NH), 10.54 (bs, 1H, NH).

실시예 21 : 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)아미노 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

단계 (21-1) : 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)아미노-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 메틸 에스테르

실시예 17의 단계 (17-1)의 벤조산 대신에 나프탈렌 2카복실산을 사용하고, 나머지는 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 177 mg (64%) TLC (Hex/EtOAc = 1/2), Rf 0.30; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (m, 1H, CH₂), 2.56 (m, 1H, CH₂), 3.32 (m, 1H, CH₂N), 3.80 (m, 1H, CH₂N), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.76 (dd, 1H, J = 25.2, 12.9 Hz, CH), 6.04 (bs, 2H, NH), 6.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz, ArH), 7.63 (m, 4H, ArH), 8.01 (m, 4H, ArH), 8.50 (s, 1H, ArH), 9.14 (d, 1H, J = 7.9 Hz, NH).

단계 (21-2) : 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)-아미노-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산

실시예 17의 단계 (17-2)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (21-3) : 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)-아미노 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 벤질옥시아마이드

실시예 17의 단계 (17-3)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

단계 (21-4) : 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)아미노 에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

실시예 17의 단계 (17-4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적화합물을 수득하였다.

수율 32 mg TLC (EtOAc) Rf 0.0; ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 2.52 (m, 1H, CH₂), 2.70 (m, 1H, CH₂), 3.78 (m, 1H, CH₂), 3.91 (m, 1H, CH₂), 4.67 (t, 1H, J = 9.3 Hz, CH), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.60 (m, 4H, ArH), 8.00 (m, 4H, ArH), 8.51 (s, 1H, NH).

시험예

HDAC 활성의 분석은 바이오몰(BIOMOL) 퀀티자임(Quantizyme)™ 분석 시스템에 기초하여 수행하였다. 분석은 두 단계로 이루어지는데, 제 1 단계는 DAC과 기질이 반응하는 효소 반응단계로서, 이 단계에서 HDAC 저해제를 넣어 HDAC 효소활성의 저해를 측정하였다. 반응 혼합물을 만들기 위하여 96 웰(well) 플레이트(plate)에 반응 완충 용액(25mM Tris HCl pH8.0, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂) 42μL를 넣고, 250μM Fluor de Lys™ 기질을 5μL 첨가하였다. 이때, 원하는 농도의 저해제를 2.5μL 넣었다. HDAC 효소원으로는 HeLa 세포핵 추출물(nuclear extract)을 사용하는데 최종 농도가 100nM이 되도록 HeLa 세포핵 추출물(10μM)을 0.5μL 첨가하고, 1시간 동안 효소 반응을 수행하였다.

이어, 제 2 단계는 검출 단계로서 50μL Fluor de Lys™ 디벨로퍼(Developer)에 2μM 트리코스타틴 A를 넣고 실온에서 15분 정도 반응시켰다. 기질의 디아세틸라제가 디벨로퍼에 의해 감지되어 플루오로포어(fluorophore)를 형성하였다. 이 플루오로포어는 355nm 광에서 여기(excitation)되고 460nm에서 방출(emission)되어 나오는 광을 형광측정용 기관 판독기(fluorometric plate reader)로 검출시켰다. 이때, 효소활성이 높을수록 460nm에서 방출되어 나오는 형광도가 커지게 되고, HDAC 저해제가 들어있지 않은 경우와 들어있는 경우에서 검출된 형광도를 비교하여 HDAC 저해효과를 측정하였다.

실시예에서 제조된 화합물들의 HDAC 저해활성 정도를 A, B, C의 세 단계로 구분하여 하기 표 1에 나타내었다 (A: 0.05 - 5 uM, B: 5 - 50 uM, C: 50 - 500 uM).

표 1.
HDAC 저해 활성(IC50) 시험 결과

화합물	활성 정도	화합물	활성 정도
실시예 1	B	실시예 7	B
실시예 2	B	실시예 9	B
실시예 3	A	실시예 11	B
실시예 4	A	실시예 14	A
실시예 5	A	실시예 16	A
실시예 6	A	실시예 17	B
		SAHA	A

상기 표 1로부터, 본 발명에 따른 퀴녹살린 유도체가 우수한 HDAC 저해활성을 나타냄을 알 수 있다.

발명의 효과

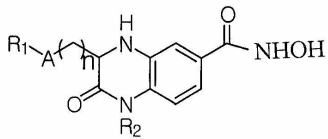
본 발명의 퀴녹살린 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제하여 종양세포의 말기 분화를 선택적으로 유도함으로써 이들 종양세포의 증식을 억제하므로, 항암제로서 유용하게 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 퀴녹살린 유도체:

화학식 1



상기 식에서,

R₁은 히드록시, 할로젠, 알킬옥시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 카르복실, 니트로, 아마이드 및 술폰으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은, 아릴, 헤테로아릴 또는 C₃₋₈ 사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로아릴은 고리 중에 질소, 황 또는 산소를 하나 이상 포함하며;

R₂는 수소 또는 아릴알킬이고;

A는 O, S, CH₂, 술폰(SO₂), 술폭사이드(SO), CONH, NHCO, NX 또는 NXSO₂ (이때, X는 수소, C₁₋₅ 알킬, 또는 독립적으로 상기 R₁과 동일하게 정의된다)이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서

3(S)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드,

3(R)-벤질-3,4-디하이드로퀴녹살린-2-온-6-카르복시산 하이드록사마이드,

2-옥소-3-페닐에틸-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

2-옥소-3-(3-페닐프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴녹살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,

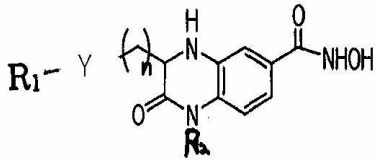
- 3-[3-(4-메톡시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드,
 2-[3-(4-히드록시페닐)-프로필]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 히드록사마이드,
 3-(2-벤젠술폰아미노-에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-톨루엔술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-메톡시벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-플루오로벤젠-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-tert부틸-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(나프탈렌-1-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(나프탈렌-2-술폰아미노)-에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(1,1-디옥소-1H-116-나프토[1,8-cd]이소사이아졸-2-일)-에틸]-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-옥소-2-[2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디하이드로-116-벤조[d]이소사이아졸-2-일)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 2-옥소-3-페닐카바모일메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-(2-벤조일아미노에틸)-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-메틸-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드,
 3-[2-(4-플루오로-벤조일아미노)에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드, 및
 3-[2-(나프탈렌-2-카보닐)아미노에틸]-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀살린-6-카르복시산 하이드록사마이드

로 이루어진 군중에서 선택된 것을 특징으로 하는 퀴놀살린 유도체.

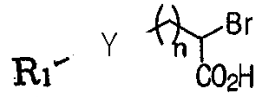
청구항 3.

- A) 화학식 6의 2-브로모 아릴알킬 카르복실산과 화학식 7의 3,4-디아미노 벤조익에스테르를 비양성자성 용매에서 아실화 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하고,
 B) 이를 무기염 존재하에 환화 반응시켜 화학식 9의 퀴놀살린에스테르를 제조하고,
 C) 이를 하이드록사이드염으로 처리하여 화학식 10의 유기산으로 전환시키고,
 D) 이를 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시킨 후 팔라듐 존재하에 수소화 반응시키는 것을 포함하는,
 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법:

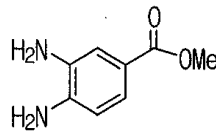
화학식 2



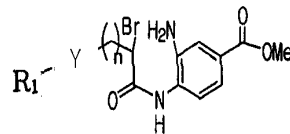
화학식 6



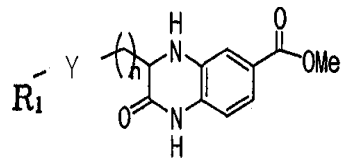
화학식 7



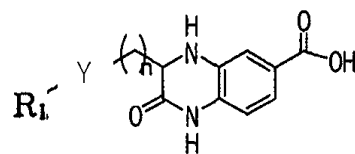
화학식 8



화학식 9



화학식 10



상기 식에서, Y는 O, S, CH₂, SO₂, SO 또는 NX이고, X, R₁, R₂ 및 n은 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

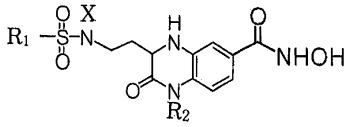
청구항 4.

A) 화학식 11의 아미노에틸 퀴녹살린을 아릴술포닐클로라이드와 반응시켜 화학식 12의 아릴술폰아미드를 제조하고,

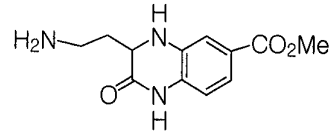
B) 이를 하이드록사이드염으로 처리하여 유기산으로 전환시킨 후 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시키고 팔라듐 존재하에 수소화 반응시키는 것을 포함하는,

하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법:

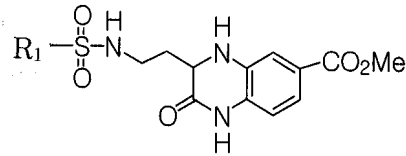
화학식 3



화학식 11



화학식 12



상기 식에서, R₁, R₂ 및 X는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5.

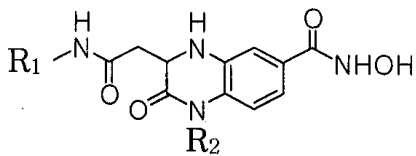
A) 화학식 13의 N-페닐프탈이미드와 화학식 14의 3,4-다이아미노 벤조산을 반응시켜 화학식 15의 퀴놀살린 유기산을 제조하고,

B) 이를 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시켜 화학식 16의 화합물을 제조하고,

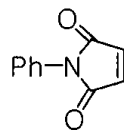
C) 이를 팔라듐 존재하에 수소화 반응시키는 것을 포함하는,

하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법:

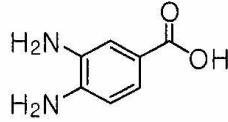
화학식 4



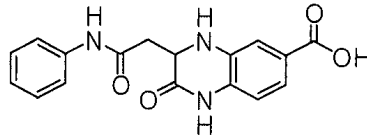
화학식 13



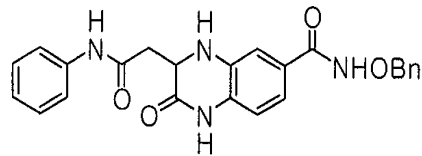
화학식 14



화학식 15



화학식 16

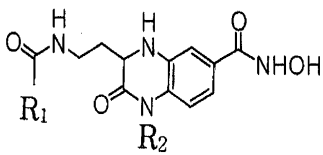


상기 식에서, R₁ 및 R₂는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

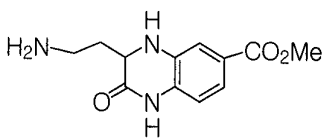
청구항 6.

- A) 화학식 11의 아미노에틸 퀴녹살린을 아릴유기산과 아실화 반응시켜 화학식 17의 아릴아미드를 제조하고,
 - B) 이를 하이드록사이드염으로 처리하여 화학식 18의 유기산으로 전환시키고,
 - C) 이를 보호된 하이드록실 아민과 아실화 반응시킨 후 팔라듐 존재하에 수소화 반응시키는 것을 포함하는,
- 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법:

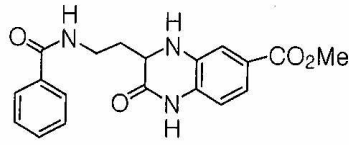
화학식 5



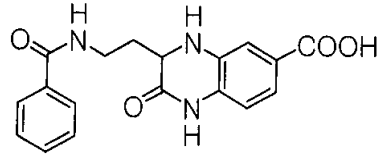
화학식 11



화학식 17



화학식 18



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 7.

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 퀴녹살린 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 향암 조성물.