

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 219/06

(11) 공개번호 특1992-0004352
(43) 공개일자 1992년03월27일

(21) 출원번호	특1991-0014211
(22) 출원일자	1991년08월14일
(30) 우선권주장	9018044.9 1990년08월16일 영국(GB)
(71) 출원인	임페리얼 케미칼 인더스트리스 피엘씨 존 린들리 령
(72) 발명자	영국, 에스더블유 1피 3제이 에프, 런던, 밀뱅크 임페리얼 케미칼하우스 부트린 로저존 영국, 에스 케이 10 4티쥬, 케시르, 맥클 레스필드, 앨더레이 파크 글래르비 딕슨 영국, 에스 케이 10 4티쥬, 케시르, 맥클 레스필드, 앨더레이 파크
(74) 대리인	나영환, 도두형

심사청구 : 없음

(54) 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체

요약

내용 없음

명세서

[발명의 명칭]

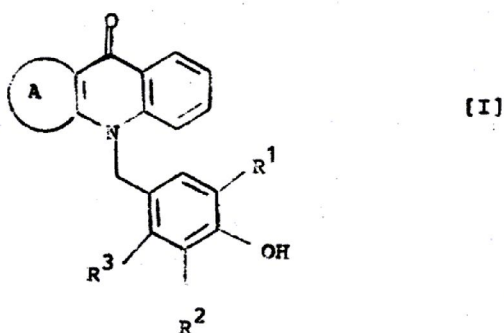
트리시클릭 헤테로시클릭 유도체

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.



상기식중, A는 4-옥소-1,4-디히드로피리드-1-일 고리의 인접 비닐렌기와 함께 벤젠 또는 피리딘 고리를 형성하는데, 그 고리는 임의로 할로게노, 히드록시, 아미노, (1-4C)알킬, (2-4C)알케닐, (2-C)알킬닐, (1-4C)알킬아미노, 디-[(1-4C)알킬]아미노, 피레리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-[(1-4C)알킬]피페라진-1-일, (1-6C)알킬티오, (1-6C)알킬설피닐, (1-6C)알킬설폰닐(2-4C)알케닐티오, (2-4C)알케닐설피닐, (1-4C)알킬렌디옥시, 히드록시-(1-4C)알킬, 히드록시(2-4C)알킬티오, 히드록시(2-4C)알킬설피닐 및 히드록시-(2-4C)알킬설폰닐로부터 선택되고, $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ 식의 그룹으로부터 선택되고(상기식중, $-X^1$ 은 옥시, 티오, 설피닐, 설폰닐 또는 아미노이고, m은 2 내지 4의 정수이며, R^4 와 R^5 는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 (1-4C)알킬이거나, 각각에 붙어있는 질소원자와 함께 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일 또는 4-[(1-4C)알킬]피페라진-1-일 고리를 만들며 또는 X^1 이 직접 연결되어 있고, m은 1 내지 4의 정수이며 R^4 및 R^5 는 상기 정의한 바와 같다). 및 페닐-(1-4C)알킬, 페닐-(1-4C)알콕시, 페닐-(1-4C)

알킬티오, 페닐-(1-4C)알킬 설퍼닐 및 페닐-(1-4C)알킬 설포닐(상기에서 각 치환체들은 임의로 할로게노, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시 치환체를 갖는 페닐기를 포함할 수 있다)로부터 선택된 한개, 두개 또는 세개의 치환체를 포함할 수 있으며, R^1 및 R^2 는 같거나 상이하며, 각각이 (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시이고, 및 R^3 는 수소, (1-4C)알킬 또는 (1-4C)알콕시이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기식중, A는 4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-1-일 고리의 인접비닐렌기와 함께 벤젠 또는 피리딘 고리를 형성하는데, 그 고리는 임의로 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 비닐, 에틸닐, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 이소부틸티오, 이소펜틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 비닐티오, 비닐설퍼닐, 비닐설포닐, 메틸렌디옥시, 2-히드록시에틸, 2-히드록시에틸티오, 2-히드록시 에틸설퍼닐 및 2-히드록시에틸 설포닐로부터 선택되고, $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ 식의 그룹으로부터 선택되고(상기식중, X^1 은 옥시, 티오, 설퍼닐, 설포닐 또는 이미노이고, m 은 2 또는 3이고, R^4, R^5 는 같거나 상이하며 각각은 수소, 메틸 또는 에틸이거나 각각에 부착된 질소원자에 함께 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일 또는 4-메틸피페라진-1-일 고리를 형성하거나 또는 X^1 이 직접 연결되어 있고, m 은 1 내지 3의 정수이고 R^4 및 R^5 는 상기 정의한 바와 같다), 및 벤질, 페네틸, 벤질옥시 및 벤질티오(각각의 치환체가 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 임의의 치환체를 가질 수 있는 페닐기를 포함한다)로부터 선택된 한개, 두개 또는 3개의 임의 치환체를 포함할 수 있으며, 같거나 상이한 R^1 및 R^2 는 각각 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고, R^3 는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시인 상기 일반식 (I)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기식중 A는 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-1-일 고리의 인접 비닐렌기와 함께 벤젠 또는 피리딘 고리를 이루는데, 그렇게 정의된 트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼은 임의로 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 이소부틸티오, 이소펜틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐 및 메틸렌디옥시로부터 선택되고, $-X^1-(CH_2)_m-N(R^4)-R^5$ 식의 그룹으로부터 선택되고(상기식중, X^1 은 옥시, 티오, 또는 이미노이고, m 은 2이고, R^4 와 R^5 는 같거나 상이하며 각각은 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 각각에 부착된 질소원자와 함께 뿐만 아니라 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일 또는 4-메틸 피페라진-1-일 고리를 형성한다) 및 벤질, 페네틸, 벤질 옥시 및 벤질티오(각각의 치환체가 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된 임의의 치환체를 가질 수 있는 페닐기를 포함한다)로부터 선택된 한개 또는 두개의 임의 치환체를 포함할 수 있으며, 같거나 상이한 R^1 및 R^2 는 각각 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고, R^3 는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시인 상기 일반식 (I)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 4

제1항에 있어서, 4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-1-일 고리와 A에 의해 정의된 상기 트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼로는 9-옥소-9,10-디히드로 아크리딘-10-일 또는 5-옥소-5,10-디히드로벤조[b][1,8]나프티리딘-10-일이 있으며 이것은 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 에틸닐, 메톡시, 에톡시, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 메틸티오, 에틸티오, 이소펜틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 비닐티오, 비닐설퍼닐, 메틸렌디옥시, 2-히드록시에틸티오, 2-아미노 에톡시, 2-디메틸아미노 에톡시, 2-디에틸아미노 에톡시, 2-아미노에틸티오, 2-디메틸아미노 에틸티오, 2-디에틸아미노 에틸티오, 2-아미노 에틸설퍼닐, 2-디메틸아미노 에틸설퍼닐, 2-디에틸아미노 에틸설퍼닐, 2-아미노 에틸설포닐, 2-디메틸아미노 에틸설포닐, 2-디에틸아미노 에틸설포닐 및 벤질티오로부터 선택된 한개 또는 두개의 임의 치환체를 가질 수 있고, R^1 은 메톡시이고, R^2 는 메톡시이고 및 R^3 는 수소인 상기 일반식 (I)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 5

제1항에 있어서, 4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-1-일 고리와 A에 의해 정의된 상기 트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼로는 9-옥소-9,10-디히드로아크리딘-10-일 또는 5-옥소-5,10-디히드로벤조[b][1,8]나프티리딘-10-일이 있으며 이것은 클로로, 메틸티오, 메틸렌디옥시 및 2-디메틸아미노에틸티오로부터 선택된 한개의 임의 치환체를 포함할 수 있으며, R^1 은 메톡시이고, R^2 는 메톡시이고, 및 R^3 는 수소인 상기 일반식 (I)의 트리시클릭 헤테로 시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염.

청구항 6

제1항에 있어서, 4-옥소-1,4-디히드로 퀴놀린-1-일 고리와 A에 의해 정의된 상기 트리시클릭 헤테로 시클릭 라디칼로는 9-옥소-9,10-디히드로아크리딘-10-일이 있으며 이것을 플루오로, 클로로, 히드록시, 메톡시, 메틸티오, 메틸설퍼닐, 메틸설포닐, 메틸렌디옥시, 2-아미노 에톡시, 2-아미노 에틸티오, 2-디메틸아미노 에틸티오, 2-아미노 에틸설포닐 및 2-디메틸아미노 에틸설포닐로부터 선택된 한개 또는 두개의

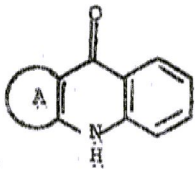
치환체를 포함하며, R^1 은 메톡시이고, R^2 는 메톡시이고, 및 R^3 는 수소인 상기 일반식(Ⅰ)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염.

청구항 7

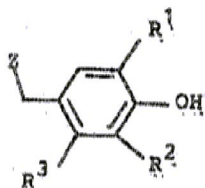
제1항에 있어서, 3-클로로-10-(4-히드로시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-2,3-메틸렌디옥시-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-3-메틸티오-9,10-디히드로 아크리딘-9-온, 3-(2-디메틸아미노 에틸티오)-10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-5,10-디히드로벤조[b][1,8]-니프티리딘-5-온, 3-플루오로-10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 3-클로로-2-플루오로-10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 3-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 10-94-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-3-(피페라진-1-일)-9,10-디히드로아크리딘-9-온, 3-(2-디메틸아미노 에틸설포닐)-10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온 및 3-(2-아미노에틸설포닐)-10-(4-히드록시-3,5-디메톡시벤질)-9,10-디히드로아크리딘-9-온으로 선택되는 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염.

청구항 8

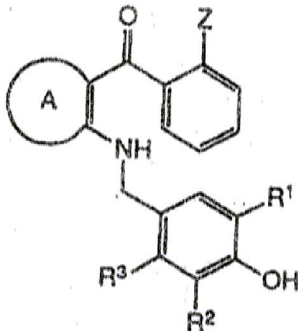
하기(a) 내지 (f)를 포함하는 상기 일반식(Ⅰ)의 트리시클릭헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 제조방법. (a)하기 일반식(Ⅱ)의 화합물과 하기 일반식(Ⅲ)의 화합물의 커플링화(이때, 일반식(Ⅲ)의 화합물내의 페놀성 히드록시기 및 일반식(Ⅱ)및(Ⅲ)화합물중의 아미노, 알킬아미노, 피페라지닐 또는 다른 히드록시기가 통상적인 보호기에 의해 보호되어야 하고, 또는 선택적으로 어떤기들은 보호될 필요가 없으며, 그 후 상기 보호기를 종래 방법에 의해 제거한다) 및 (b)하기 일반식(Ⅳ)화합물을 고리화 하고, (c)트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼이 히드록시 또는 치환된 히드록시 치환체, 아미노 또는 치환된 아미노 치환체 또는 치환된 머캅토 치환체를 갖고 있는 일반식(Ⅰ)화합물을 생성하기 위해서, 상기 정의한 치환 가능한 치환체(z)를 갖고 있는 일반식(Ⅰ)화합물을 적당한 알콜, 아민 또는 티올과 치환 반응시키거나, (d)트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼이 설피닐 또는 설피닐기를 포함하는 치환체를 갖는 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성하기 위해서, 트리시클릭헤테로 시클릭 라디칼이 티오기를 포함하는 적당한 치환체를 갖는 일반식(Ⅰ)의 화합물을 산화시키거나, (e)트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼이 X^1 이 옥시, 티오 또는 아미노인 $-X^1-(CH_2)_m-N(R_4)-R^5$ 식의 화합물과 알킬화하거나, 또는 (f)트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼이 아미노 치환체를 갖는 일반식(Ⅰ)의 화합물을 생성하기 위해서, 트리시클릭 헤테로시클릭 라디칼이 니트로 치환체를 갖는 일반식(Ⅰ)의 화합물을 환원시키고, 일반식(Ⅰ)의 신규화합물의 약학적 허용염이 필요할때는 종래의 방법대로 상기 화합물을 적당한 산 또는 염기와 반응시켜서 수득하고, 일반식(Ⅰ)의 신규 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르가 필요할때는 상기 화합물을 종래 방법대로 적당한 에스테르화제와 반응시켜서 수득할 수 있다.



(II)



(III)



(IV)

(Z는 치환될 수 있는 것임)

청구항 9

약학적허용 희석제 또는 담체와 함께 제1항 제7항중 어느 한 항에 의한 일반식(1)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는생체내 가수분해성 에스테르를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

인체 또는 동물에 항암 작용을 일으키는데 사용되는 약제의 제조에 제1항 내지 제7항중 어느 한 항에 의한 일반식(1)의 트리시클릭 헤테로시클릭 유도체 또는 그것의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 사용하는 방법.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개되는 것임.