

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 471/14	(45) 공고일자 1999년06월 15일
	(11) 등록번호 10-0192754
	(24) 등록일자 1999년01월29일
(21) 출원번호 10-1993-0700923	(65) 공개번호 특 1993-0702348
(22) 출원일자 1993년03월26일	(43) 공개일자 1993년09월08일
번역문제출일자 1993년03월26일	
(86) 국제출원번호 PCT/US 91/06869	(87) 국제공개번호 WO 92/06095
(86) 국제출원일자 1991년09월23일	(87) 국제공개일자 1992년04월 16일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국	
(30) 우선권주장 7/589,848 1990년09월28일 미국(US)	
(73) 특허권자 스미스클라인 비참 코포레이션 스튜어트 알. 수터, 스티븐 베네티아너, 피터 존 기딩스 미국 19406-0930 펜실바니아주 킹 오브 프러시아 피.오. 박스 1539 스웨드랜 드 로드 709 유더블유 2220 코퍼레이트 인텔렉추얼 프로퍼티스미스클라인 비 참 코포레이션 스튜어트 알. 수터, 스티븐 베네티아너, 피터 존 기딩스 미국 19103 펜실바니아주 필라델피아 원 프랭클린 플라자	
(72) 발명자 조셉 마리안 포투나크 미합중국 펜실바니아 19341 엑스톤 웨스트필드 드라이브 526 마크 엘링거 미합중국 펜실바니아 18969 텔포드 웨스트 브로드 스트리트 262 제퍼리 리 우드 미합중국 펜실바니아 19422 블루 벨 원체스터 드라이브 1640	
(74) 대리인 황주명	

심사관 : 김혜원

(54) 특정 피라노(3',4':6,7)인돌리지노(1,2-8)퀴놀리논의 제조방법

요약

본 발명은 4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온으로부터 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온을 제조하는 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

특정 피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀리논의 제조방법

[발명의 범위]

본 발명은 4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온으로부터 특정 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[발명의 배경]

특정 1H-피라노[3', 4', 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀리논은 세포독성활성 및 항바이러스활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 캄프토테신(camptothecin){4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온}은 그러한 화합물의 일예이다. 이 화합물은 중국산 캄프토테카 우쿠 미나타(camptotheca accuminata)식물 및 인도산 노타포디테스 포에티나(Nothapodytes foetida)식물에서 생성되는 수-불용성 세포독성 알칼로이드이다. 캄프토테신 및 이와 밀접한 소수의 유사체는 진핵세포성 토포이소머라제 I을 억제하는 것으로 알려져 있는 유일한 부류의 화합물이다. 캄프토테신(및 이의 공지된 유사체)은 토포이소머라제 II에 어떠한 영향도 미치지 않으며 공지된 토포이소머라제 II 억제제 어느 것도 토포이소머라제 I에 별다른 중요한 영향을 주지 않는다.

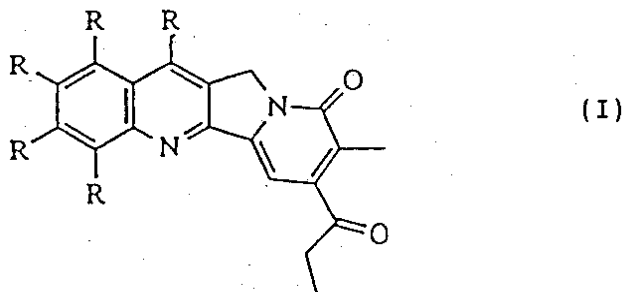
캄프토테신 분자를 특정적으로 변형시켜, 항바이러스활성을 갖지만 세포독성은 전혀 나타내지 않거나 세포독성을 거의 갖지 않는 화합물이 제조되어 왔다. 이들 변형중 하나는 캄프토테신내의 E고리를 개환시키는 것으로 이에 따라 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온을 얻는다. 이들 화합물 및 유사체들은 유용한 항바이러스활성을 갖는다. 이러한 화합물은 본원과 동일자로 출원되어 공동계류 중에 있는 특허원들에 기술되어 있다.

본 발명은 특정 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(1H)-온의 제조방법을 제공한다. 이들 케톤은 인돌리지노 또는 퀴놀리노 부분이 치환된 다른 항바이러스제를 제조하는데 사용될 수 있다.

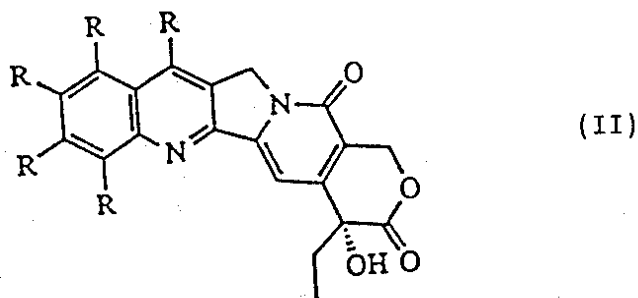
[발명의 요약]

본 발명은 일반식 (II)의 4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온을 순수하게 또는 용매중에서 100℃ 또는 그 이상으로 가열하여, 일반식 (I)의 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(1H)-온을 제조하는 방법에 관한 것이다 :

반응식 1



반응식 2

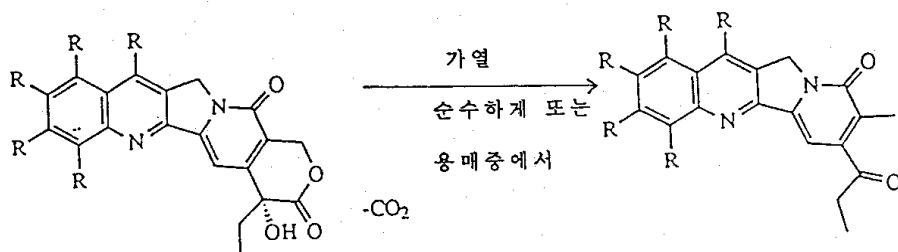


[특정양태]

이 반응은, 비치환되거나 일반식 (I)에서 R로 표시된 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해 치환된 일반식 (I)의 화합물을 제조하는데 유용하다. 이 반응의 유일한 제한조건은 R치환체가 수소가 아닌 경우, 일반식 (I)을 제조하는데 사용된 가열과정 동안에 영향을 받지 않도록 하는 것이다.

이 반응은 하기와 같이 도식될 수 있다.

반응식 3



이의 효율적인 공정은 그 화합물을 순수하게 또는 적절한 용매중에서 가열시킴으로써 수행할 수 있다. 효과적인 온도는 반응이 합리적인 속도로 진행되도록 하고, 일반식 (II)의 고리상에서 다른 부위가 열분해되지 않도록 하거나, R치환체를 분해시키지 않는 온도이다. 온도가 너무 낮으면 CO₂의 이탈을 유발시킬 수는 있지만 반응이 너무 느리게 진행되어 비실용적일 수 있다. 이 반응의 효율적인 수행을 위해서 100℃ 이상

의 온도를 사용하는 것이 바람직하다. 온도에 대한 유일한 제한조건은 이 반응의 작동에 있다. 온도에 대한 유일한 제한조건은 원치않은 분자의 분해가 유발되도록 온도가 너무 높아서는 안된다는 것이다. 가장 바람직한 온도범위는 약 150 내지 200℃이다.

용매가 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다. 용매는 반응이 수행되는 온도의 비점을 갖거나 이보다 높은 온도의 비점을 가져야 한다는 것만 제외하면, 사용될 수 있는 용매에 대한 제한조건은 없다. 다음으로, 용매 자체는 반응에 대해서 불활성이어야 된다. 다시 말하면, 용매는, 분자와 반응한다는 의미에서 및 반응 또는 반응물에 불리하거나 해로운 영향을 미친다는 몇 가지 매개수단으로서, 반응을 방해해서는 안된다.

두 개의 바람직한 용매는 N, N-디메틸포름아미드 및 트리에틸렌글리콜디메틸에테르(트리글림)이다.

[실시예 1]

8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온

4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온[(20 S) 캄프토테신] 4.6g의 시료를 N, N-디메틸포름아미드 46ml와 교반시켰다. 이 현탁액을 환류가열하고, 출발물질이 반응되어 없어진 것을 HPLC(C18역상컬럼, 20~25% 아세토니트릴:물 이동상, 과염소산염 완충용액 pH 약 3.0)하여 모니터하였다. 이 반응을 파장 228nm에서 UV검출하여 모니터하였다. 이들의 조건하에서 검출된 유일한 반응은 용매선 근처의 N, N-디메틸포름아미드에 대한 피크, 출발물질에 대한 피크 및 출발물질에 대해 약 3.2의 체류시간을 갖는 목적하는 생성물에 대한 피크이었다. 이 반응물은 출발물질이 완전히 소모될 때까지 가열하였다(약 8일). 주변온도로 냉각시킨 후에 고체 생성물을 여과하여 모으고, 메탄올로 세척하였다. 진공 중에서 함량이 될 때까지 건조시킨 후에 융점이 233~234℃인 3.48g(87%)의 생성물을 수득하였다.

[실시예 2]

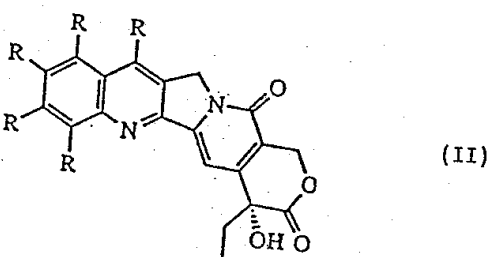
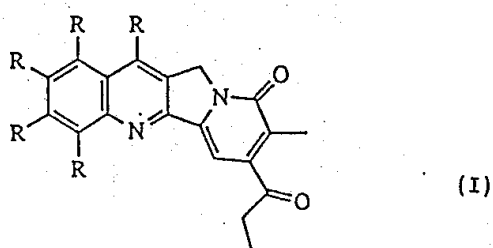
10-하이드록시-8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온

트리에틸렌글리콜디메틸에테르(트리글림) 50ml중의 10-하이드록시 캄프토테신 4.0g의 교반 현탁액을 200℃로 가열하였다. 이 반응을 상기된 실시예의 조건을 사용하여 HPLC하여 모니터하였다. 생성물 대 출발물질에 대해 약 3.05의 상대적 체류시간을 얻었다. 반응 현탁액은 약 2시간 30분에 걸쳐 황금색의 용액을 점증적으로 형성하였다. 6시간 30분 후에 출발물질이 완전히 소모되었다. 반응물을 17시간에 걸쳐 교반시키면서 주변온도로 냉각시켰다. 현탁액을 디메틸에테르 100ml로 희석시키고, 2시간동안 교반시킨 후 고체 생성물을 여과하여 모으고 함량이 될 때까지 건조시켰다. 회수된 생성물은 융점이 315℃이상이고, 3.35(95%)이었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 4-에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3', 4' : 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-3, 14(4H, 12H)-디온을 순수하게 또는 용매중에서 150 내지 200℃로 가열함을 필수적으로 구성하는, 하기 일반식(I)의 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(11H)-온의 제조방법 :



상기식에서, R은 수소 또는 다른 치환체이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 생성물이 8-메틸-7-(1-옥소프로필)인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-9(1H)-온인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 약 환류온도하에 N, N-디메틸포름아미드중에서 수행하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R그룹 중 하나 이상이 수소가 아닌 다른 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 200℃의 온도하에 트리글림중에서 수행하는 방법.