



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0043194
(43) 공개일자 2013년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/22 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7003810
(22) 출원일자(국제) 2011년07월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/043985
(87) 국제공개번호 WO 2012/009519
국제공개일자 2012년01월19일
- (30) 우선권주장
61/364,760 2010년07월15일 미국(US)
- (71) 출원인
타이알엑스, 아이엔씨.
타이완, 타이페이 115, 난강 비즈니스 파크, 산-청로드, 66번지, 7층-5
- (72) 발명자
귀, 쟁-쥬
대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91
이, 귀-슝
미국, 노스 캐롤라이나주 27599-7568, 샤펠 힐, 내추럴 유니버시티 오브 노스 캐롤라이나
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이원희

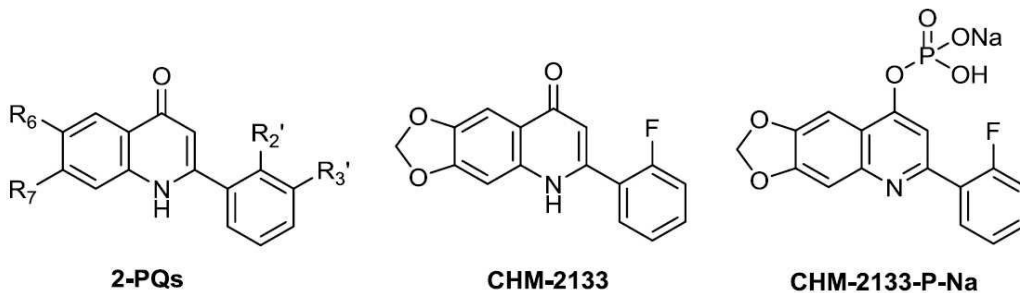
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 아릴 및 헤테로아릴-퀴놀린 유도체의 합성 및 이의 항암 효과

(57) 요약

아릴 및 헤테로 아릴-퀴놀린의 유도체 및 유사체인 화합물 종류를 설명하였다. 항암 효과를 위한 아릴 및 헤테로 아릴-퀴놀린 유도체 및 유사체의 합성과 사용에 대해서도 설명하였다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

황, 리-지유

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

쑤, 리-첸

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

우, 티엔-송

대만, 타이난 시티 701, 유니버시티 로드, 넘버 1

웨이, 종-더

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

청, 징-궁

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

양, 재-추

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

황, 치-홍

대만, 타오위안 카운티 337, 다위안 타운쉽, 청공 스트리트, 넘버 14

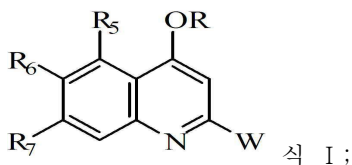
자이, 멩-통

대만, 40402, 타이충, 쉘-시 로드 넘버 91

특허청구의 범위

청구항 1

식 I 화합물의 제조 공정:



(여기서, R은 수소이고;

W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐-, 벤조[b]푸란-3-일, 또는 나프타-1-일이고;

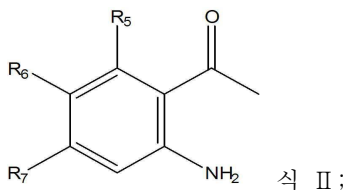
R5는 수소, 메톡시, 하이드록실 또는 OR8, 또는 R5 및 R6은 R7이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R6은 N,N-다이메틸아미노, 하이드록실, 메톡시, N-몰폴리노 또는 N-피롤리디노, 또는 R6 및 R7은 R5가 수소인 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R7은 수소, 하이드록실, 또는 O-벤질옥시이고; 및

R8은 수소; 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 용매화물(solvate)을 포함한다:

식 II 화합물은

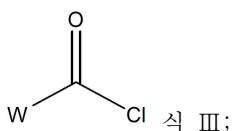


여기서 R5는 수소, 하이드록실, 메톡시 또는 OR8, 또는 R5 및 R6은 R7이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R6은 하이드록실, N,N-다이메틸아미노, 메톡시, N-몰폴리노, 또는 N-피롤리디노 또는 R6 및 R7은 R5이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R7은 수소, 할로, OR8, 하이드록실, 또는 O-벤질옥시이고; 및

R8은 수소이고; 식 III의 화합물과

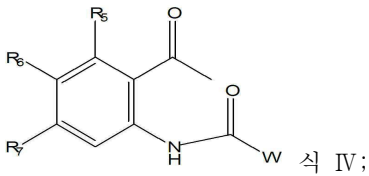


염기 존재 하에서;

여기서, W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 벤조[b]푸란-3-일 또는 나프

타-1-일이고;

반응하여 식 IV의 화합물을 제공한다;



여기서, R은 수소이고;

W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐-, 벤조[b]피란-3-일 또는 나프타-1-일이고;

R5는 수소, 메톡시, 하이드록실, 또는 OR8, 또는 R5 및 R6은 R7이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R6은 N,N-다이메틸아미노, 하이드록실, 메톡시, N-몰폴리노, 또는 N-피롤리디노, 또는 R6 및 R7은 R5이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고;

R7은 수소, 하이드록실 또는 0-벤질옥시이고; 및

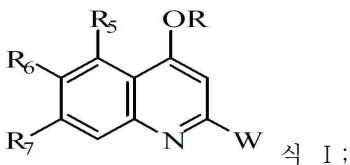
R8은 수소이고; 및

식 IV의 화합물과 염기가 반응하여 식 I의 화합물을 제공한다).

청구항 2

제1항에 있어서,

식 I의 화합물을 제공하기 위하여 식 I 화합물의 탈알킬화를 더 포함하는 식 I 화합물의 제조 공정:



(여기서, R은 수소이고;

W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 벤조[b]피란-3-일 또는 나프타-1-일이고;

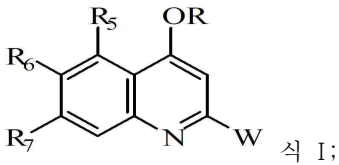
R5는 수소, 하이드록실 또는 메톡시이고;

R6은 N,N-다이메틸아미노, 하이드록실, 메톡시, N-몰폴리노 또는 N-피롤리디노, 또는 R6 및 R7은 R5이 수소일 경우, 메틸렌다이옥시이고; 및

R7은 수소이다).

청구항 3

식 I의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물(solvate):

(여기서, R은 수소, $PO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_{18})알킬렌페닐)_2$, $P(=O)(OH)(OM)$, 또는 $P(=O)(OM)_2$ 이고;

W는 2-할로페닐, 3-할로페닐 또는 4-할로페닐이고;

R_5 는 수소, (C_1-C_{18}) 알콕시, 하이드록실 또는 OR_8 이고;

R_6 은 하이드록실 또는 (C_1-C_{18}) 알콕시이고;

R_7 은 수소, 하이드록실 또는 $O-(C_1-C_{18})$ 알킬렌페닐이고;

R_8 은 수소, $PO(OH)_2$, $P(=O)(O-(C_1-C_{18})알킬렌페닐)_2$, $P(=O)(OH)(OM)$ 또는 $P(=O)(OM)_2$ 이고; 및

M은 1가 또는 2가 금속 이온, 또는 알킬암모늄(alkyl ammonium) 이온이다).

청구항 4

제3항에 있어서,

R은 수소, $PO(OH)_2$, $P(=O)(O-벤질옥시)_2$, $P(=O)(OH)(OM)$, 또는 $P(=O)(OM)_2$ 이고;

W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐이고;

R_5 는 수소, 메톡시, 하이드록실, 또는 OR_8 이고;

R_6 은 하이드록실 또는 메톡시이고;

R_7 은 수소, 하이드록실 또는 $O-벤질옥시$ 이고;

R_8 은 수소, $PO(OH)_2$, $P(=O)(O-벤질옥시)_2$, $P(=O)(OH)(OM)$ 또는 $P(=O)(OM)_2$ 이고; 및

M은 소듐(sodium) 이온인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 화합물은;

2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온,

2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온,

2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온,

7-벤질옥시-2-(2-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온,

7-벤질옥시-2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온,

7-벤질옥시-2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온,

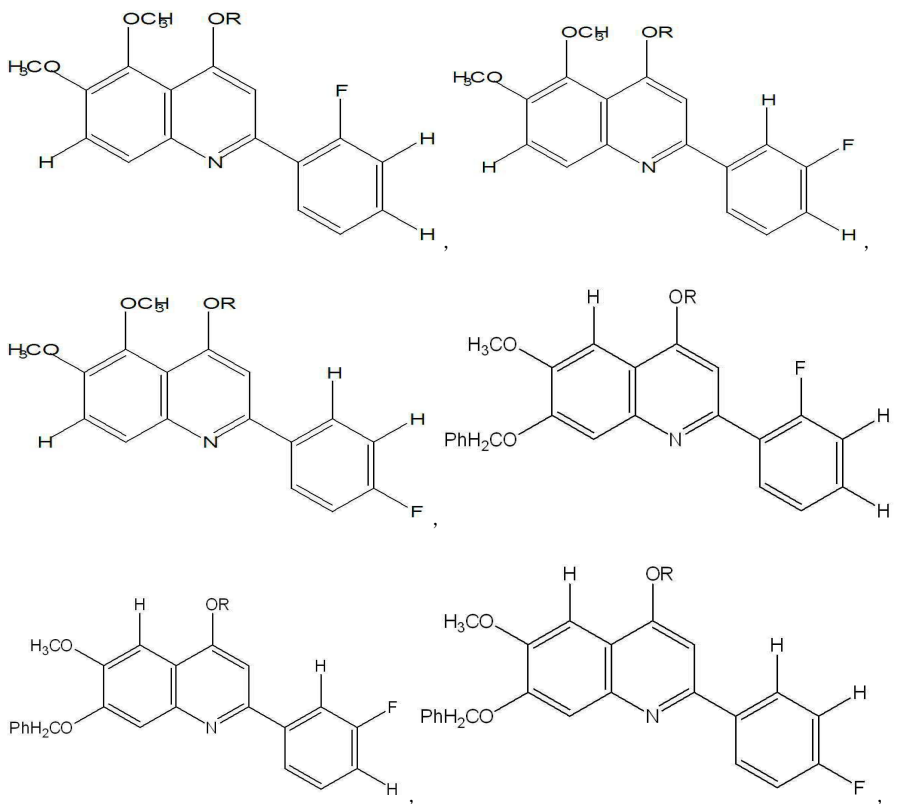
2-(2-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온,

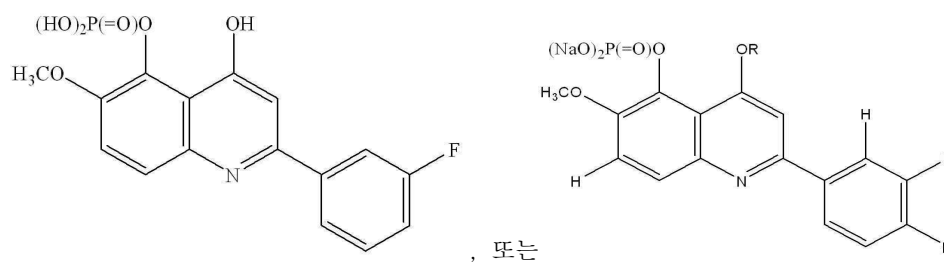
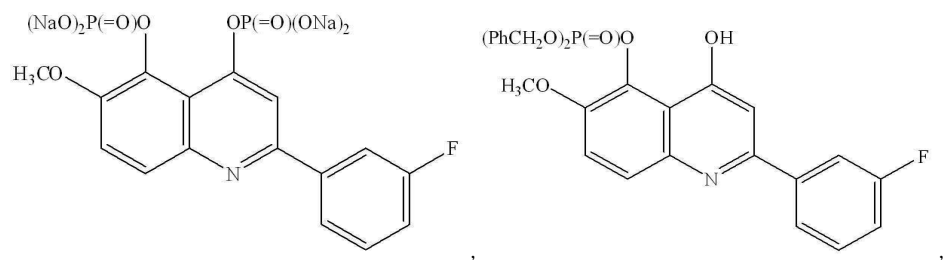
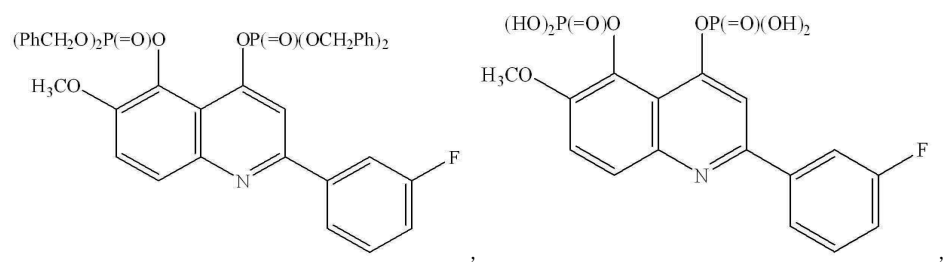
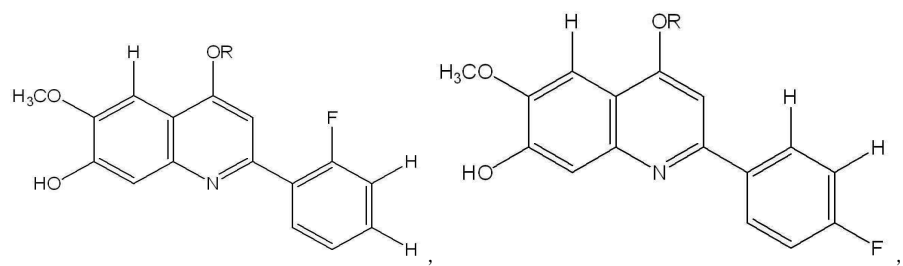
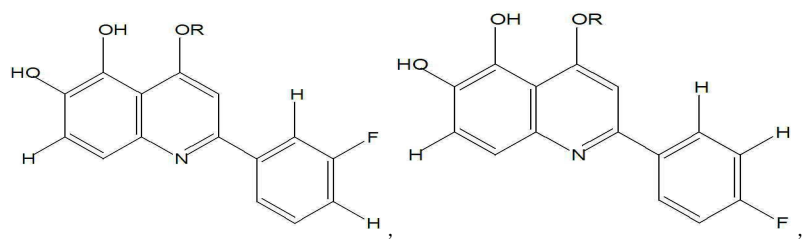
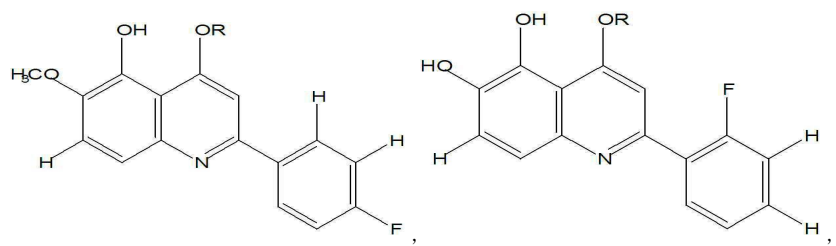
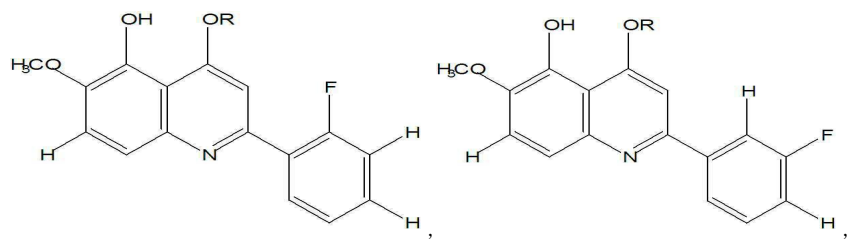
2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온,
 2-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온,
 2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온,
 2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온,
 2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온,
 2-(2-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온,
 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이벤질옥시 포스페이트),
 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이하이드로젠 포스페이트),
 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이소듐 포스페이트),
 다이벤질옥시 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트,
 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 다이하이드로젠 포스페이트, 또는
 소듐 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트를 포함하는 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 화합물은;

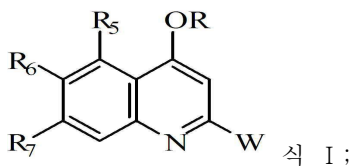




, 또는 을 포함하는 화합물.

청구항 7

식 I의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물(solvate):

(여기서, R은 수소, $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{알킬렌페닐})_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$, 또는 $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ 이고;

W는 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이(C_1-C_{18})알콕시페닐, 2,5-다이(C_1-C_{18})알콕시페닐, 2-(C_1-C_{18})알콕시페닐, 4-(C_1-C_{18})알콕시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-하이드록시-3-(C_1-C_{18})알콕시페닐, 5-하이드록시-2-(C_1-C_{18})알콕시 페닐, 3-(0-다이(C_1-C_{18})알킬렌페닐))페닐, 3-(0-다이하이드로젠 포스페이트)페닐, 또는 2,5-다이하이드록시페닐이고;

R_5 는 수소이고;

R_6 은 하이드록실, (C_1-C_{18})알콕시, N,N-다이(C_1-C_{18})알킬아미노, 또는 N-(C_1-C_{18})사이클로알킬아미노이고;

R_7 은 수소이다).

청구항 8

제7항에 있어서,

R은 수소이고;

W는 벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 3-(0-다이벤질옥시포스페이트)페닐, 3-(0-다이하이드로젠 포스페이트)페닐, 또는 2,5-다이하이드록시페닐이고;

R_5 는 수소이고;

R_6 은 하이드록실, 메톡시, N,N-다이메틸아미노, N-몰폴리노, 또는 N-피롤리디노이고; 및

R_7 은 수소인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 화합물은;

2-(벤조[d][1,3] 다이옥솔-1-일)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,

2-(벤조[d][1,3] 다이옥솔-4-일)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,

2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,

2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,

2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,

2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(2-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(4-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(4-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(2-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(2-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(2-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온,
 2-(3-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(3-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(3-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온,
 2-(4-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(4-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(4-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온,
 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(5-하이드록시-2-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(5-하이드록시-2-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,
 2-(2,5-다이하이드록시-페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온,
 2-(2,5-다이하이드록시-페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온,

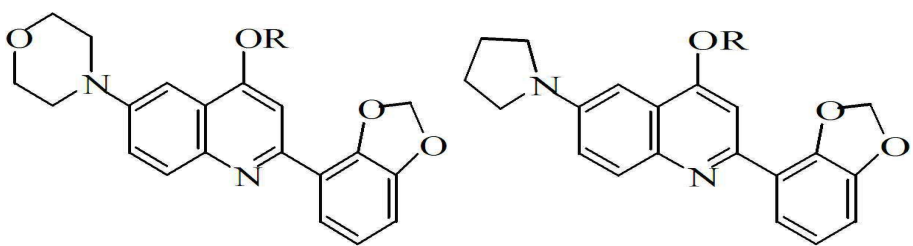
다이벤질옥시 3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 포스페이트, 또는

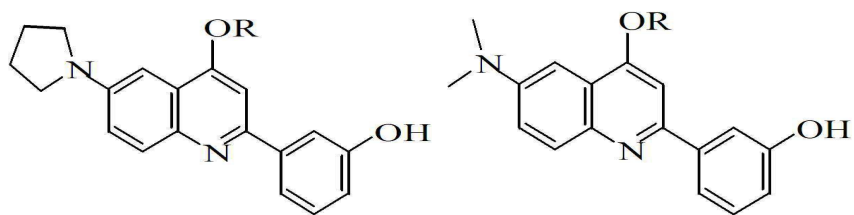
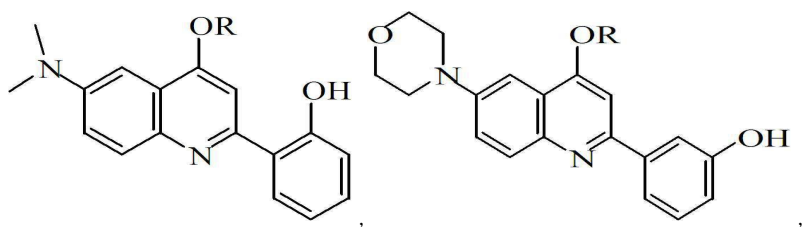
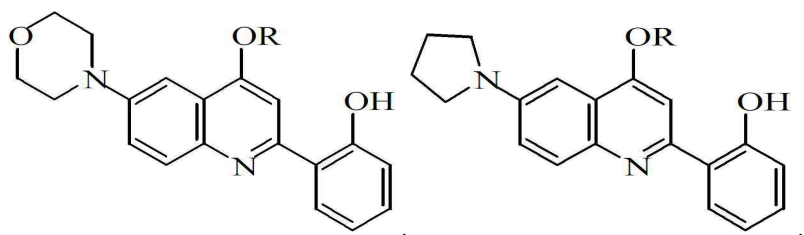
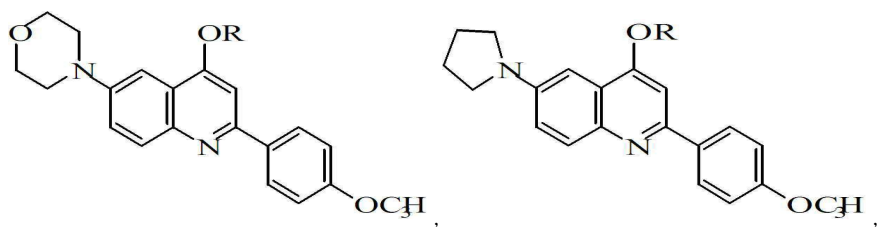
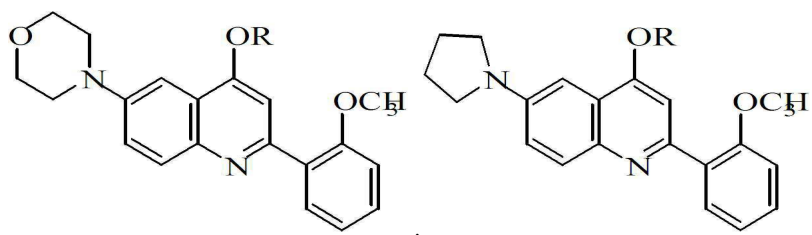
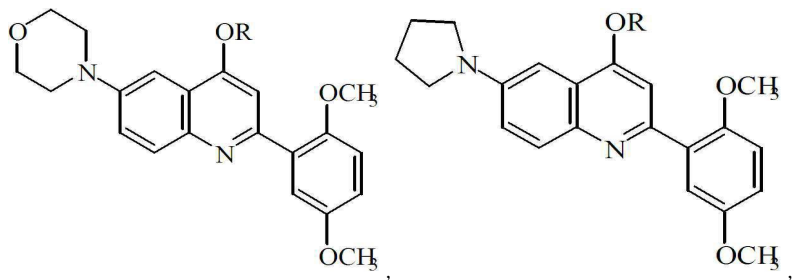
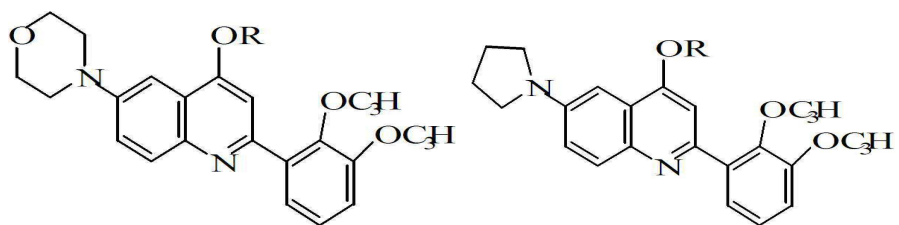
3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 다이하이드로젠 포스페이트를 포함하는 화합물.

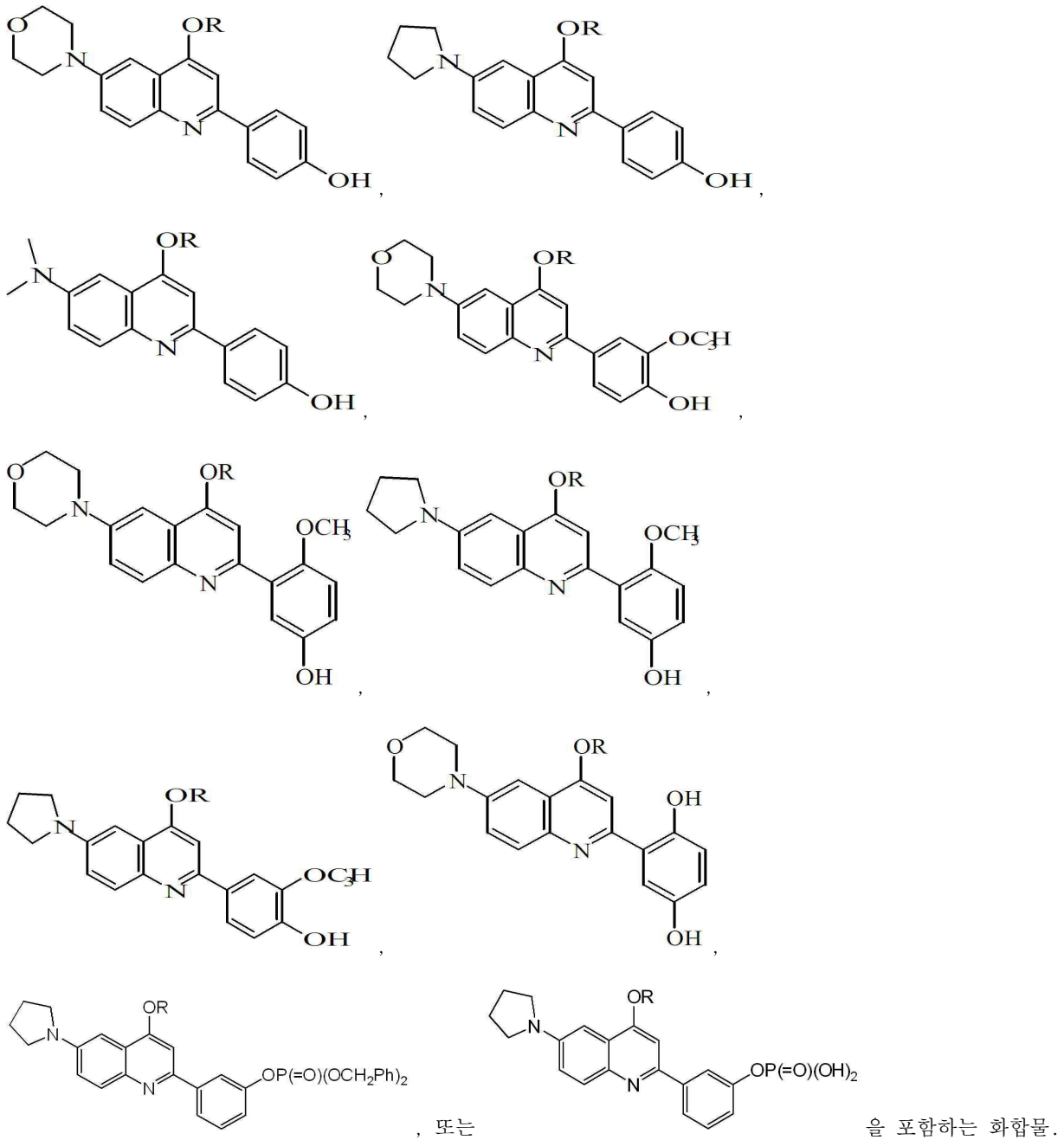
청구항 10

제8항에 있어서,

상기 화합물은;

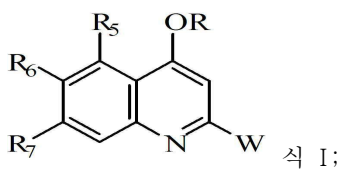






청구항 11

식 I의 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물(solvate):

(여기서, R은 수소이고;

W는 2-할로페닐, 3-할로페닐 또는 4-할로페닐이고;

R₅ 및 R₆은 R₇이 수소인 경우, (C₁-C₁₈)알킬렌다이옥시이고; 및

R₈은 수소이다).

청구항 12

제11항에 있어서,

R은 수소이고;

W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐이고;

R₅ 및 R₆은 R₇이 수소인 경우, 메틸렌다이옥시이고; 및

R₈은 수소인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 화합물은;

2-(2-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온,

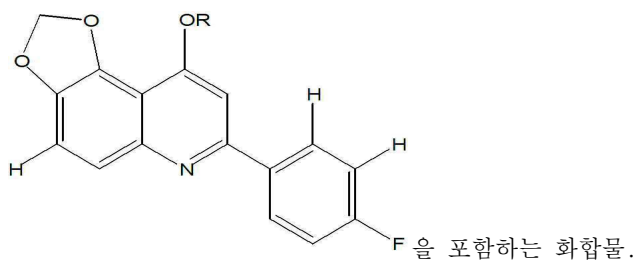
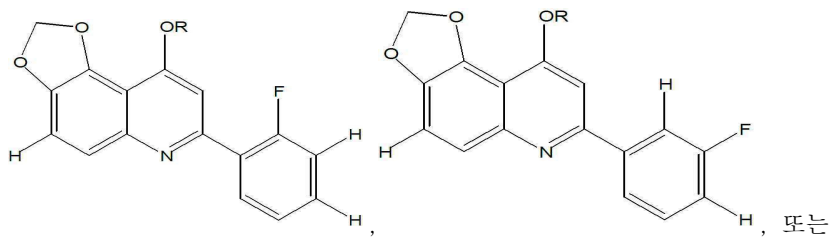
2-(3-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온, 또는

2-(4-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온을 포함하는 화합물.

청구항 14

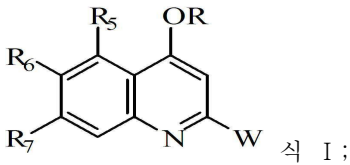
제12항에 있어서,

상기 화합물은;



청구항 15

식 I의 화합물:



식 I ;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물(solvate):

(여기서, R은 수소, P(=O)(OH)₂, P(=O)(O-(C₁-C₁₈)알킬렌페닐)₂이고;

W는 나프타-1-일, 벤조[b]퓨란-3-일, 3-([비스-[(C₁-C₁₈)알킬렌페닐옥시]]포스포릴)옥시-5-(C₁-C₁₈)알콕시 페닐, 3-(다이하이드로젠)포스페이트-5-(C₁-C₁₈)알콕시 페닐이고; 및

R₆ 및 R₇은 R₅가 수소인 경우, 메틸렌다이옥시이다).

청구항 16

제15항에 있어서,

R은 수소, P(=O)(OH)₂, P(=O)(O-벤질옥시)₂이고;

W는 나프타-1-일, 벤조[b]퓨란-3-일, 3-([비스-[(벤질)옥시]]포스포릴)옥시-5-메톡시페닐, 3-(다이하이드로젠)포스페이트-5-메톡시페닐이고; 및

R₆ 및 R₇은 R₅가 수소인 경우, 메틸렌다이옥시인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 화합물은;

다이벤질옥시 2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트,

2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 다이하이드로젠 포스페이트,

다이벤질옥시 2-(3-벤조[b]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트,

2-(3-벤조[b]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 다이하이드로젠 포스페이트,

2-(3-하이드록시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온,

다이벤질옥시 2-(3-([비스-[(벤질)옥시]]포스포릴)옥시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트,

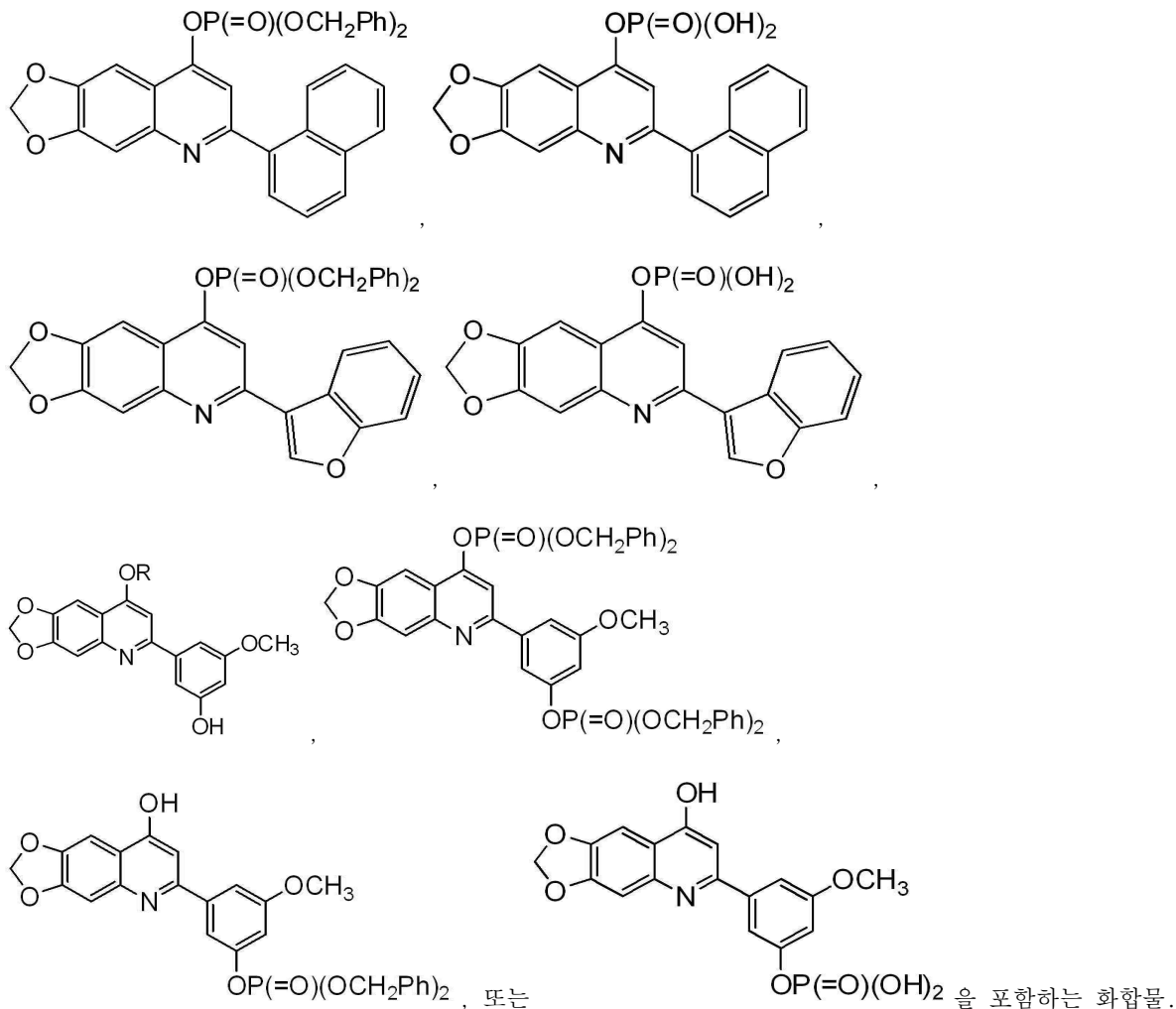
2-(3-([비스-[(벤질)옥시]]포스포릴)옥시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온, 또는

2-(3-(다이하이드로젠)포스페이트-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온을 포함하는 화합물.

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 화합물은;



청구항 19

종양 치료에 사용되는 제3항 내지 제18항에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 종양은 폐암, 대장암, 유방암, 간암, 전립선암, 난소암(*ovarian cancer), 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma), 췌장암(pancreatic cancer), 피부암(skin cancer), 뇌종양(brain tumor), 신장암(kidney cancer), 방광암(bladder cancer), 식도암(esophagus cancer), 위암(gastric cancer), 머리 및 목에 생긴 암(head and neck cancers), 자궁내막암(endometrial cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 골격암(bon cancere) 또는 연부조직육종(soft tissue sarcoma)인 조성물.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 전체적으로 아릴 및 헤테로아릴-퀴놀린의 유도체 및 유사체, 그리고 더욱 특별하게는 항암 효과를 위하여 아릴 및 헤테로아릴-퀴놀린 유도체 및 유사체의 합성 및 이용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일련의 치환된 2-페닐퀴놀린-4-온(2-PQs)은 새로운 항암제로 이미 합성 및 동정되었다. 구조-기능 관계 (structure-activity relationship, SAR) 공정 확립을 통하여 이들 화합물 중 상당수가 강력한 세포독성 (cytotoxicity)을 가졌음이 발견되었다. 최근 강력한 세포독성을 가진 일련의 2-PQs에 대한 생체 내 평가에서 2-(2-플루오로페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 및 그 포스페이트 유도체(CHM-2133-P)의 탁월한 항암 효과가 확인되었다(도 1). 국제특허 제2008/070176A1호 및 장 유순(Yu-Hsun Chang) 등(2009)의 "억제제인 강력한 항암제로서의 2-(3-벤조[b]티에닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 유사체의 합성 및 설계 ("Design and Synthesis of 2-(3-Benzo[b]thienyl)-6,7-methylenedioxyquinoline-4-one Analogues as Potent Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Assembly", J. Med. Chem. 52, 4883-4891)는 각각 본 출원에서 전체가 참조로서 통합되었다. 아직도 더 많은 잠재적 항암 화합물을 발견할 필요성이 존재하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

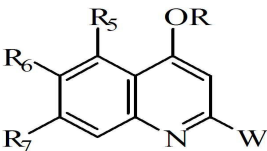
[0003] 본 발명의 목적은 신규한 아릴 및 헤테로아릴-퀴놀린 유도체를 제공하는데 있다.

[0004] 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체를 유효성분으로 함유하는 항암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0005] 하나의 관점에서, 본 발명은 식 I의 화합물:

[0006] [식 I]



[0007] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그(prodrug), 용매화물(solvate) 또는 이에 따른 대사산물에 관한 것이다:

[0009] 여기서, R은 수소, P(=O)(OH)₂, P(=O)(O(C₁-C₁₈)알킬렌(C₆-C₂₀)아릴)₂, P(=O)(OH)(OM), P(=O)(OM)₂, P=O(O₂M), S(=O)(OH)₂, S(=O)(O(C₁-C₁₈)알킬렌(C₆-C₂₀)아릴)₂, S(=O)(OH)(OM), S(=O)(OM)₂이고;

[0010] M은 1가 및 2가(예를 들면, Mg, Ca) 금속 이온, 또는 알킬암모늄 이온(예를 들면, N[⊕]R)이고;

[0011] W는 (C₆-C₂₀)아릴, (C₆-C₂₀)헤테로아릴, (C₁-C₁₈)알킬(C₆-C₂₀)아릴, (C₁-C₁₈)알킬(C₆-C₂₀)헤테로아릴, 하이드록시(C₆-C₂₀)아릴, 하이드록시(C₆-C₂₀)헤테로아릴, (C₁-C₁₈)알콕시(C₆-C₂₀)아릴, (C₁-C₁₈)알콕시(C₆-C₂₀)헤테로아릴, (C₁-C₁₈)알킬렌다이옥시(C₆-C₂₀)아릴, (C₁-C₁₈)알킬렌다이옥시(C₆-C₂₀)헤테로아릴, 할로(C₆-C₂₀)아릴, 할로(C₆-C₂₀)헤테로아릴, (C₁-C₁₈)알킬아미노(C₆-C₂₀)아릴, (C₁-C₁₈)알킬아미노(C₆-C₂₀)헤테로아릴, (C₁-C₁₈)사이클로알킬아미노(C₆-C₂₀)아릴, 또는 (C₁-C₁₈)사이클로알킬아미노(C₆-C₂₀)헤테로아릴, 및 그들의 OR₈ 치환체들이고;

[0012] R₅는 (C₁-C₁₈)알콕시, 수소, 하이드록시, O-(C₁-C₁₈)알킬(C₆-C₂₀)아릴, 할로 또는 OR₈, 또는 R₅ 및 R₆은 (C₁-C₁₈)다이옥시이고, 이때, R₇은 수소이고;

[0013] R₆은 하이드록시, O-(C₁-C₁₈)알킬(C₆-C₂₀)아릴, 할로, OR₈, (C₁-C₁₈)알콕시, (C₁-C₁₈)알킬아미노, 또는 (C₁-C₁₈)사이클로알킬아미노, 또는 R₆ 및 R₇은 (C₁-C₁₈)다이옥시이고, 이때, R₅는 수소이고;

[0014] R_7 은 수소, 할로 또는 OR_8 , 하이드록시, 또는 $O-(C_1-C_{18})$ 알킬(C_6-C_{20})아릴이고; 및

[0015] R_8 은 $P(=O)(OH)_2$, $P(=O)(O(C_1-C_{18})알킬(C_6-C_{20})아릴)_2$, $P(=O)(OH)(OM)$, 또는 $P(=O)(OM)_2$, $P=O(O_2M)$ 이다.

[0016] 본 발명의 일실시예에서, 화합물의 상기 종류는 R_5 가 하이드록실(hydroxyl)이 아니면 R_6 은 (C1) 알콕시(alkoxy)가 아니며, W는 3-플루오로페닐(3-fluorophenyl)이 아니라는 조건부로 제한된다.

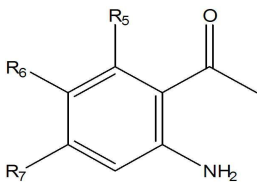
[0017] 본 발명의 다른 실시예에서는 R_5 는 하이드록실(hydroxyl)이고, R_6 은 (C1) 알콕시(alkoxy)이며, W는 3-플루오로페닐(3-fluorophenyl)이다.

[0018] 다른 관점에서, 본 발명은 상기 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체(carrier)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0019] 또 다른 관점에서, 본 발명은 필요한 개체에게 효과적 용량의 상기 조성물을 투여하는 것을 포함하는 종양 질환 치료 방법에 관한 것이다. 투여 단계는 생체 내(in vivo) 또는 생체 외(in vitro)에서 수행될 수 있다. 일실시예에서, 상기 개체는 포유류(mammal)이다.

[0020] 그러나 다른 관점에서, 본 발명은 식 II의 화합물이 반응하여 이루어지는 상기 화합물의 제조공정에 관한 것으로;

[0021] [식 II]



[0022]

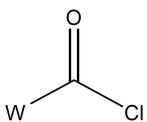
[0023] 여기서, R_5 는 (C1-C18)알콕시, 수소, 하이드록시, $O-(C_1-C_{18})$ 알킬(C_6-C_{18})아릴, 또는 OR_8 또는 R_5 및 R_6 은 (C1-C18)다이옥시이고, 이때, R_7 은 수소이며;

[0024] R_6 은 하이드록시, (C1-C18)알콕시, $O-(C_1-C_{18})$ 알킬(C_6-C_{20})아릴, (C1-C18)알킬아미노, 또는 (C1-C18)사이클로알킬아미노 또는 R_6 및 R_7 은 (C1-C18)다이옥시이고, 이때, R_5 는 수소이며;

[0025] R_7 은 수소, 하이드록시, 또는 $O-(C_1-C_{18})$ 알킬(C_6-C_{20})아릴이고; 및

[0026] R_8 은 수소이고; 식 III의 화합물과

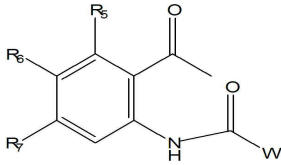
[0027] [식 III]



[0028]

[0029] 여기서, W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다이옥소-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[b]티오펜-2-일, 벤조[b]퓨란-3-일, 나프타-1-일, 나프타-2-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-5-일, 또는 안트라센-1-일이고; 염기 존재 하에서 식 IV의 화합물을 제공한다:

[0030] [식 IV]



[0031]

[0032] 여기서,

[0033] R은 수소이고;

[0034] W는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 벤조[d][1,3]다iox소-4-일, 2,3-다이메톡시페닐, 2,5-다이메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시-3-메톡시페닐, 3-벤질옥시-5-메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 5-하이드록시-2-메톡시페닐, 2,5-다이하이드록시페닐, 벤조[b]티오펜-3-일, 벤조[b]티오펜-2-일, 벤조[b]퓨란-3-일, 나프타-1-일, 나프타-2-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-5-일, 또는 안트라센-1-일이고;

[0035] R5는 수소, 메톡시, 하이드록시, 0-벤질 또는 OR8, 또는 R5 및 R6은 메틸렌다이옥시이고, 이때, R7은 수소이며;

[0036] R6은 N,N-다이메틸아미노, 하이드록시, 0-벤질, 메톡시, N-모르폴리노, 또는 N-피롤리디노, 또는 R6 및 R7은 메틸렌다이옥시이고, 이때, R5는 수소이고;

[0037] R7은 수소, 하이드록시, 또는 0-벤질이고; 및

[0038] R8은 수소이고; 및

[0039] 식 IV의 화합물과 염기가 반응하여 식 I의 화합물을 제공한다.

[0040] 또한, 상기 공정은 식 I의 화합물의 탈알킬화(dealkylating)를 포함할 수 있다. 또한, 상기 탈알킬화된 또는 비-탈알킬화된 식 I의 화합물은 테트라벤질피로포스페이트(tetrabenzylpyrophosphate)(방법 A) 또는 다이벤질포스파이트(dibenzylphosphite)(방법 B)와 반응함으로써, 식 I의 화합물을 제공할 수 있으며, 여기서, R은 모노포스페이트(monophosphate)에서 제공된 알코올이 처리된 $P(=O)(OCH_2Ph)_2$ 이다. 상기 모노포스포릭 산(monophosphoric acid)은 모노포스페이트(monophosphate)의 촉매 수소화 반응에 의하여 얻어진다. 또한, 상기 모노포스포릭 산은 금속 카르보네이트와 반응함으로써, 식 I의 화합물을 제공할 수 있으며, 여기서, R은 $P(=O)(OH)(OM)$, 또는 $P(=O)(OM)_2$ 이고, 이때, M은 1가 금속이온이다.

[0041] 이들 및 다른 관점에서 변이 및 변형이 본 명세서의 신규한 개념의 정신(spirit) 및 목표(scope)로부터 벗어남 없이 영향을 받을 수 있음에도 불구하고, 하기 도면과 관련된 바람직한 실시예의 하기 명세서로써 명백해질 것이다.

[0042] 하기 도면은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 실시예를 나타내며, 명세서와 함께 본 발명의 원리를 설명하게 된다. 실시예의 동일하거나 유사한 요소를 나타내기 위하여 가능한 동일한 인용번호를 도면에 일관되게 사용하였다.

발명의 효과

[0043] CHM-2133은 구강 및 정맥 내 투여를 통하여 우수한 항암 효과를 나타내며, 다음의 3 개의 관능기로 만들어지는 독특한 구조와 밀접하게 연관된다: 첫 번째로, 퀴놀린 고리의 4-위치에 있는 포스페이트기이다. 우리의 이전 발표에 언급된 대로 CHM-2133-P에 대한 약리운동 연구(pharmacokinetic study)로서, 투여된 후에 활성 분자 CHM-2133 내로 빠르게 생-전환함이 입증되었다. 알칼린포스페타아제(alkalin phosphatase)는 난소암 및 간암 세포

같은 특정 종양 세포의 세포 외 공간(extracellular space)에 과-발현되는 것이 알려졌으므로, 포스페이티기를 도입하는 것이 목표 수행에 합리적 전략으로 보인다.

[0044] 두 번째로, 퀴놀린 고리의 5- 및 6-위치에 메틸렌다이옥시기(nethylenedioxy moiety)가 연결되어 대사(metabolism) 중에 오르토퀴논(orthoquinone)이 형성되고, 그 후에 저산소 세포(hypoxia cell)에서 더욱 세포 독성적 대사산물(cytotoxic metabolite)로 대사될 수 있다. 국소적 진행 고형 종양(locally advanced solid tumor)에서 심한 저산소증이 일반적으로 나타나기 때문에, 메틸렌다이옥시 부분이 종양과 싸우도록 투입하는 것이 의미있는 시도가 된다.

[0045] 세 번째로, 2-페닐기에 위치하는 플루오린 원자이다. 어떤 의학에서, 플루오린의 특별한 성질은 강화된 효과, 개선된 약효 지속시간 및 담즙분비의 완화(attenuation of biliary clearance)를 포함하는, 중요한 다양한 성질이 보고된 바 있다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 치환된 2-페닐퀴놀린-54-온(2-PQ), CHM-2133 및 CHM-2133-P의 구조를 나타낸다.

도 2는 목적 화합물 16-21 및 37-45의 구조를 나타냈다.

도 3a-3b는 60개 인간 암 세포주(cell line)에 대한 화합물 3b의 상이한 활성 양상(activity pattern)을 나타낸다. MG-MID: log X값을 의미($X = GI_{50}$, TGI, 및 LC_{50}). 델타(Delta): MG-MID와 가장 민감한 세포주(most sensitive cell line)의 log X간의 차이 대수(logarithm of difference). 범위(range): 가장 내성적 세포주(most resistant cell line)의 log X와 가장 민감한 세포주의 log X간의 차이.

도 4a-4f는 (a) 평균 종양 부피-시간 도표(mean tumor volume-time profile), (b) 평균 종양 무게-시간 도표(mean tumor Weight-time profile), (c) 독소루비신(doxorubicin)을 5 mg/kg (1일 4회 gid) 및 화합물 49를 7.5, 15, 30 mg/kg (1일 2회, bid)로 주당 5일 4주 연속으로 정맥 내(iv) 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스(xenograft nude mice) (n=11)에서의 평균 신체 무게-시간 도표(mean body Weight-time profile), (d) 평균 종양 부피-시간 도표(mean tumor volume-time profile), (e) 평균 종양 무게-시간 도표(mean tumor Weight-time profile), (f) 독소루비신을 10 mg/kg (gd) 및 화합물 49를 7.5, 15, 30 mg/kg (bid)로 주당 5일 4주 연속으로 경구투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 (n=11)에서의 평균 신체 무게-시간 도표(mean body Weight-time profile)를 나타냈다.

도 5a-5f는 (a) 평균 종양 부피-시간 도표, (b) 평균 종양 무게-시간 도표, (c) 독소루비신을 10 mg/kg (gid) 및 화합물 52를 7.5, 15, 30 mg/kg (gid)로 주당 5일 4주 연속으로 경구 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 (n=11)에서의 평균 신체 무게-시간 도표, (d) 평균 종양 부피-시간 도표, (e) 평균 종양 무게-시간 도표, (f) 독소루비신을 10 mg/kg (gid) 및 화합물 52를 7.5, 15, 30 mg/kg (gid)로 주당 5일 4주 연속으로 경구 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 (n=11)에서의 평균 신체 무게-시간 도표를 나타냈다.

도 6a-6c는 (a) 평균 종양 부피-시간 도표, (b) 평균 종양 무게-시간 도표, (c) 독소루비신을 10 mg/kg (gid) 및 화합물 147을 7.5, 15, 30 mg/kg로 주당 5일 4주 연속으로 경구(po) 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 (n=6)에서의 평균 신체 무게-시간 도표를 나타냈다.

도 7a-7c는 (a) 평균 종양 부피-시간 도표, (b) 평균 종양 무게-시간 도표, (c) 독소루비신을 10 mg/kg (gd) 및 화합물 147을 7.5, 15, 30 mg/kg로 주당 5일 4주 연속으로 정맥 내(iv) 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 (n=6)에서의 평균 신체 무게-시간 도표를 나타냈다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이 분야에서 일반적인 기술의 하나는 본 발명에 따른 약학적 제형 및 방법이 약학분야에서 알려진 과정을 적용함으로써 준비되고 수행될 수 있다는 것을 쉽게 인식될 수 있다. 이것은 다르게 표시되지 않는다면, 예를 들면 약제 투약 형태 설계(pharmaceutical dosage form design), 약제개발, 약리학을 포함하는 약학, 유기화학 및

고분자학의 제약학의 전통기술들을 포함한다. 예로서, Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005)를 참조할 수 있다.

[0048] [정의]

[0049] 본 발명의 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명의 맥락에서, 그리고 용어가 사용된 특정 맥락에서 당 분야에서 의 보편적 의미를 일반적으로 가지고 있다. 본 발명에서 기술되는 특정 용어는 전문가(practitioner)에게 본 발명의 기술에 관하여 부가적 지침을 제공하기 위하여, 하기 또는 명세서의 다른 부분에서 검토된다. 편의를 위하여 예를 들면, 어떤 용어를 이탤릭체 및/또는 따옴표(quotation mark)를 사용하여 강조할 수 있다. 강조법을 사용하는 것은 용어의 의도 및 의미에 영향을 미치는 것이 아니며; 동일한 맥락에서 강조 여부와 상관없이 용어의 의도 및 의미가 동일하다. 동일한 것을 한 가지 이상의 방법으로 얘기할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 따라서, 대체 용어(alternative language) 및 동의어(synonym)는 본 명세서에서 검토되는 어떤 하나의 용어 또는 그 이상의 용어로 사용될 수 있으며, 그 용어는 본 명세서에서 설명되거나 검토되는 것과 상관없이 특별한 의미를 부여하는 것은 아니다.

[0050] 어떤 동의어를 자세히 설명하는 것이 다른 동의어 사용을 배제하는 것은 아니다. 단, 여기에서 검토된 어떤 용어의 예를 포함하는 본 명세서의 예는 설명에 도움이 되는 예시일 뿐, 본 발명 또는 어떠한 예시된 용어의 의도 및 의미를 제한하는 것은 아니다. 더불어, 본 명세서에서 제시된 다양한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0051] 달리 정의되지 않는다면, 여기에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 관련되는 일반적인 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 불일치하는 경우, 본 명세서에 포함된 정의는 조절될 수 있다.

[0052] 여기서 사용되는 "부근(around)", "약(about)" 또는 "대략(approximately)"은 일반적으로 제시된 수치 또는 범위의 20 % 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 5 % 이내를 의미한다. 여기서 제시되는 수량(numerical quantities)은 대체적인 것으로서, 명확하게 표현되지 않았다면 "부근(around)", "약(about)" 또는 "대략(approximately)"으로 추정될 수 있다.

[0053] "및/또는"이라는 용어는 이 용어가 관련되어 있는 항목(item)의 어떤 것, 어떤 조합 또는 모든 것을 나타낸다.

[0054] 단수형인 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 명료하게 달리 표현되는 않는다면, 복수형을 포함한다. 청구항은 선택적 요소를 배제하도록 고안될 수 있다. 그렇게 함으로써 본 명세서는 청구항 요소를 설명하는 것과 연계되어 "단독으로(solely)", "오직(only)" 등과 같은 배타적 용어 또는 "부정적 한계를 사용하기 위한 선행 기준이 되도록 한다.

[0055] 하기에 라디칼들, 치환기들 및 범위로 기술된 특정 및 바람직한 수치들은 단지 설명하기 위한 것일 뿐 정의된 다른 수치 또는 라디칼들 및 치환기들에 대하여 정의된 범위 내 다른 수치를 배제하는 것은 아니다.

[0056] "투여(administration)"라는 용어는 고안물(device)을 원하는 장소에 배치하는 방법을 말한다. 고안물의 배치는 삼키는 것(swallowing), 약제가 적용될 때까지 입 안에 유지하는 것(retaining), 구강(buccal cavity)에 두는 것, 삽입(inserting), 이식(implanting), 부착(attaching) 등의 약학적으로 허용 가능한 방법에 의하여 수행될 수 있다. 이들 및 다른 투여방법은 당 분야에 알려져 있다.

[0057] "항암제(anti-cancer agent)"이라는 용어는 암적 세포(cancerous cell)의 증식을 억제하거나 또는 암적 세포의 사멸을 유발하는 약제를 나타낸다. 알려진 항암제로는 뉴클레오타이드(nucleotide) 및 뉴클레오사이드(nucleoside) 유사체, 보조 항암제(antineoplastic agents), 알킬화제 등을 포함한다. Physician's Desk

Reference, 55th Edition, Medical Economics, Montvale, NJ, USA (2001)를 참조.

- [0058] "아미노(amino)"라는 용어는 NH_2 를 나타낸다. 아미노기는 여기서 "치환된(substituted)"이라는 용어로서 선택적으로 치환될 수 있다. "알킬아미노(alkylamino)"는 $-\text{NR}_2$ 를 나타내고, 여기서 적어도 하나의 R은 알킬이고, 나머지 두 번째 R은 알킬 또는 수소이다. "아실아미노(acylamino)"라는 용어는 N(R)C(=O)R 을 나타내며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴이다.
- [0059] "알킬(alkyl)"이라는 용어는 1차(normal), 2차(secondary), 3차(tertiary) 또는 고리형 탄소 원자를 포함하는 C_1 - C_{18} 탄화수소를 나타낸다. 예로서는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필(이소-부틸, $-\text{CH}_2\text{CH}((\text{CH}_3)_2)$), 2-부틸(sec-부틸, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-메틸-2-프로필(tert-부틸, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸, 3,3-다이메틸-2-부틸이 있다.
- [0060] 상술한 바와 같이, 상기 알킬은 1가 탄화수소 라디칼 또는 2가 탄화수소 라디칼일 수 있다(예를 들면, 알킬렌).
- [0061] 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포나미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfinamoyl), 설파노(sulfinio), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x 으로 치환될 수 있고, 여기서 R^x 및 R^y 는 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬 또는 하이드록시이다. 상기 알킬은 선택적으로 하나 이상의 비-퍼옥사이드 옥시(-O-), 티오(-S-), 이미노(-N(H)-, imino), 메틸렌다이옥시(- OCH_2O -), 카르보닐(-C(=O)-), 카르복시(-C(=O)O-), 카르보닐다이옥시(-OC(=O)O-, carbonyldioxy), 카르복실라토(-OC(=O)-, carboxylato), 이미노(-C=NH, imino), 설파닐(sulfinyl, SO) 또는 설포닐(sulfonyl, SO_2)로 차단될 수 있다. 또한 상기 알킬은 선택적으로 최소한 부분적으로 불포화 될 수 있으며, 이로 인하여 알케닐(alkenyl)을 제공한다.
- [0062] 상기 "알킬렌(alkylene)"이라는 용어는 포화된, 가지(branched) 또는 직선(straight) 사슬 또는 1-18 탄소 원자의 고리형 탄화수소 라디칼(radical) 및 모체 알칸(parent alkane)의 동일 또는 상이한 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 1가 라디칼 중심(monovalent radical center)을 나타낸다. 특정 알킬렌 라디칼들은 메틸렌(- CH_2 -), 1,2-에틸렌(- CH_2CH_2 -), 1,3-프로필렌(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 1,4-부틸렌(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 및 이와 유사한 것을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 상기 알킬렌은 선택적으로 하나 이상의 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포나미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfinamoyl), 설파노(sulfinio), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x 으로 치환될 수 있으며, 여기서, R^x 및 R^y 는 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이

클, 사이클로알킬 또는 하이드록시이다. 또한, 상기 알킬렌은 선택적으로 하나 이상의 하나 이상의 비-퍼옥사이드 옥시(-O-), 티오(-S-), 이미노(-N(H)-, imino), 메틸렌다이옥시(-OCH₂O-), 카르보닐(-C(=O)-), 카르복시(-C(=O)O-), 카르보닐다이옥시(-OC(=O)O-, carbonyldioxy), 카르복실라토(-OC(=O)-, carboxylato), 이미노(-C=NH, imino), 설파닐(sulfinyl, SO) 또는 설포닐(sulfonyl, SO₂)로 차단될 수 있다. 나아가, 상기 알킬은 선택적으로 최소한 부분적으로 불포화될 수 있으며, 이로 인해 알케닐렌(alkenylene)이 제공된다.

[0064] 상기 "알킬렌(alkylene)"이라는 용어는 불포화, 가지 또는 직선 사슬 또는 고리형 탄화수소 라디칼 또는 2-18 탄소 원자의 고리형 탄화수소 라디칼 및 모체 알칸(parent alkane)의 동일 또는 상이한 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 1가 라디칼 중심(monovalent radical center)을 나타낸다. 전형적인 알케닐렌 라디칼들은 1,2-에틸렌(-CH=CH-)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0065] 상기 알케닐렌은 선택적으로 하나 이상의 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포나미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfinamoyl), 설파노(sulfinio), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x로 치환될 수 있으며, 여기서, R^x 및 R^y는 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬 또는 하이드록시. 또한, 상기 알케닐렌은 선택적으로 하나 이상의 비-퍼옥사이드 옥시(-O-), 티오(-S-), 이미노(-N(H)-, imino), 메틸렌다이옥시(-OCH₂O-), 카르보닐(-C(=O)-), 카르복시(-C(=O)O-), 카르보닐다이옥시(-OC(=O)O-, carbonyldioxy), 카르복실라토(-OC(=O)-, carboxylato), 이미노(-C=NH, imino), 설파닐(sulfinyl, SO) 또는 설포닐(sulfonyl, SO₂)로 차단될 수 있다.

[0066] 상기 "알콕시(alkoxyl)"라는 용어는 알킬-O- 기를 나타내며, 여기서 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 바람직한 알콕시 기는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *iso*-프로폭시, *n*-부톡시, *tert*-부톡시, *sec*-부톡시, *n*-펜톡시, *n*-헥소옥시, 1,2-다이메틸부톡시 및 이와 유사한 것을 포함된다.

[0067] 상기 알콕시는 선택적으로 하나 이상의 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포나미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfinamoyl), 설파노(sulfinio), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 COOR^x로 치환될 수 있으며, 여기서, R^x 및 R^y는 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0068] 상기 "아릴(aryl)"이라는 용어는 단일고리를 가진 6 내지 20 탄소 원자의 불포화 방향족 카르보사이클릭(carbocyclic)기(예를 들면, 페닐) 또는 다중 접합된(multiple condensed(fused)) 고리들을 나타내며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다(예를 들면, 나프틸, 다이하이드로페난트렌닐(dihydrophenanthrenyl), 플루오렌닐(fluorenyl), 또는 안트릴(anthryl)).

[0069] 바람직한 아릴에는 페닐, 나프틸 및 이와 유사한 것을 포함한다. 상기 아릴은 선택적으로 2가 라디칼(divalent

radical)일 수 있으며, 이로 인하여 아릴렌(arylene)을 제공한다.

[0070] 상기 아릴은 선택적으로 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설퍼닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설퍼닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포아미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설퍼나모일(sulfnamoyl), 설퍼노(sulfinoyl), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 $COOR^x$ 로 치환될 수 있으며, 여기서, R^x 및 R^y 은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0071] 상기 "카르보사이클(carbocycle)"이라는 용어는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 나타내며, 3 내지 8 탄소 원자의 모노사이클, 7 내지 12 탄소 원자의 바이사이클(bicyclo) 및 약 30 탄소 원자의 폴리사이클을 포함한다. 모노사이클릭 카르보사이클들은 전형적으로 3 내지 6 고리 원자를, 더욱 전형적으로는 5 또는 6 고리 원자를 가진다. 바이사이클릭 카르보사이클들(bicyclic carbocycles)은 예를 들면, 바이사이클로(bicyclo)[4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 체계로 배열되는 7 내지 12의 고리 원자, 또는 바이사이클로(bicyclo)[5,6] 또는 [6,6] 체계로 배열되는 9 또는 10 고리 원자를 가진다. 카르보사이클의 예로서는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 페닐, 스피릴(spiryl) 및 나프틸을 포함한다. 상기 카르보사이클은 선택적으로 상술된 알킬기로 치환될 수 있다.

[0072] "카르복실(carboxyl)"이라는 용어는 $COOH$ 를 나타낸다.

[0073] 모든 키랄(chiral), 부분 입체이성질체(diastereomer), 라세믹(racemic) 형태의 구조를 나타내며, 특히 특정 입체화학 또는 이성질체 형태(isomeric form)가 바람직한 것을 제외된다.

[0074] 본 발명에 따른 화합물들은 농축(enrich) 정도에 있어서 본 명세서에 의하여 명백해진, 어떤 또는 모든 비대칭 원자에서의 농축 또는 분리된 광학 이성질체를 포함될 수 있다. 라세믹 또는 부분이성질체의 혼합물 모두는 실질적으로 그들의 거울상의 또는 부분이성질체의 짝으로부터 자유로워지기 위하여 개별적인 광학 이성질체로 분리 또는 합성될 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 모두 포함된다.

[0075] "화학적으로 가능한(chemically feasible)"이라는 용어는 결합 배열 또는 유기 구조의 일반적으로 이해되는 규칙을 위반하지 않은 화합물을 나타낸다. 예를 들면, 특정한 경우에 자연계에서는 존재하지 않는 5가(pentavalent) 탄소 원자를 포함하는 청구항의 정의 내 구조는 청구항에 없는 것을 간주된다.

[0076] 치환기가 특별한 성질을 갖는 원자 또는 원자들, 또는 "화학결합"으로 특정될 때, 원자배치(configuration)는 치환기가 특정 치환기에 바로 인접한 기가 화학적으로 가능한 결합 원자배치에 의하여 직접 서로 연결되는 "화학결합"일 때를 말한다.

[0077] "특히 명세서의 화합물(compounds of disclosure)"이라는 표현은 식 I 의 화합물 및 이에 따른 약학적으로 허용 가능한 거울상 이성질체, 부분 이성질체, 및 염을 나타낸다. 유사하게, 중간체는 본 발명의 내용이 허용하는 바, 그들의 염을 포함하는 것을 의미한다.

[0078] "사이클로알킬"이라는 용어는 단일 고리 또는 다중 접합 고리(multiple condensed rings)를 갖는 3 내지 20 탄

소 원자의 고리형 알킬기이다.

- [0079] 이러한 사이클로 알킬은 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸 및 이들과 같은 단일 고리 구조 또는 아다만타닐(adamantanyl)과 같은 다중 고리 구조를 포함한다.
- [0080] 상기 사이클로알킬 선택적으로 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설퍼닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설퍼닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포아미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설퍼나모일(sulfnamoyl), 설퍼노(sulfinoyl), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 $COOR^x$ 으로 치환될 수 있으며, 이때, R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.
- [0081] 상기 사이클로알킬은 선택적으로 최소한 부분적으로 불포화될 수 있으며, 이로 인해 알케닐렌(alkenylene)이 제공된다. 나아가, 상기 사이클로알킬은 선택적으로 2가 라디칼일 수 있으며, 이로 인하여 사이클로알킬렌을 제공한다.
- [0082] "방출(delivery)"라는 용어는 기구(device) 주위 환경으로 약제를 보내는 것을 함유하는 기구로부터 약제를 방출하는 것을 가리킨다. 약제가 방출되는 환경은 약제 효과의 최종 지점일 수도, 또는 아닐 수도 있다. 어떤 경우에는 방출된 약제가 효과의 최종 지점으로 운반될 필요가 있을 수 있다.
- [0083] 어떤 화합물의 "유도체 또는 유사체(derivative or analogue)"라는 말은 화학적으로 변형된 화합물을 말하며, 여기서, 화학적 변형은 하나 이상의 화합물의 관능기 및/또는 방향족, 알릴사이클릭, 또는 헤테로사이클릭 구조가 발생하는 것이다. 그러나, 상기 유도체 또는 유사체는 그것들이 유도된 화합물의 약학적 활성은 유지되는 것으로 생각된다.
- [0084] "유효량"이라는 용어는 이롭거나 또는 원하는 결과를 초래하기에 충분한 용량을 나타낸다. 유효량은 하나 이상의 투여(administration), 도포(application), 투약(dosage)으로써 적용될 수 있다. 주어진 적용에 대한 유효량을 결정하는 것은 약학분야에서 일반적인 기술 내에서가 적절하다.
- [0085] "교환된(exchanged)"이라는 용어는 "차단된(interrupted)"이라는 용어를 사용한 표현에서 가리키는 인접한 2개 이상의 탄소 원자 및 이에 결합된 수소 원자(예를 들면, 메틸 (CH_3), 메틸렌 (CH_2), 또는 메틴(methine) (CH)) 사이에 각각의 지시된 원자(indicated atom)의 정상가(normal valency)가 초과되지 않고, 차단에 의해 안정적인 화합물이 되는, 지시된 기로부터 선택된 기가 삽입되는 것을 나타낸다.
- [0086] "할로(halo)"라는 용어는 플루오로(fluoro), 클로로(chloro), 브로모(bromo) 및 아이오도(iodo)를 나타낸다. 유사하게, "할로젠(halogen)"이라는 용어는 플루오린(fluorine), 클로린(chlorine), 브로민(bromine), 및 아이오딘(iodine)을 나타낸다.
- [0087] "할로알킬(haloalkyl)"이라는 용어는 여기서, 동일하거나 또는 다른 1 내지 4의 할로기에 의해 치환된 본 명세서에서 정의된 알킬을 나타낸다. 대표적인 할로알킬기에는 예를 들면, 트리플루오로메틸, 3-플루오로도데실, 12,12,12-트리플루오로도데실, 2-브로모옥틸, 3-브로모-6-클로로헵틸 및 이와 유사한 것들이 포함된다.

[0088] "헤테로아릴(heteroaryl)"이라는 용어는 하나, 두 개 또는 세 개의 방향족 고리를 포함하고, 적어도 하나의 질소(N), 산소(O) 또는 황(S) 원자를 포함하며 치환되지 않았거나 또는 치환될 수 있는 단일환, 이중환, 또는 삼중환 고리 체계로서 정의된다. 헤테로아릴은 선택적으로 2가 라디칼일 수 있고, 이로 인하여 헤테로아릴렌(heteroarylene)을 제공한다.

[0089] 헤테로아릴기의 예로는 2H-피롤릴(2H-pyrrolyl), 3H-인돌릴(3H-indolyl), 4H-퀴놀리진닐(4H-quinoliziny), 4nH-카바졸릴(4nH-carbazolyl), 아크리디닐(acridinyl), 벤조[b]티에닐(benzo[b]thienyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), b-카프보리닐(b-carbolinyl), 카바졸릴(carbazolyl), 크로메닐(chromenyl), 시나올리닐(cinnaolinyl), 다이벤조[b,d]퓨라닐(dibenzo[b,d]furanlyl), 퓨라자닐(furazanyl), 퓨릴(furyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 이미다디졸릴(imidizolyl), 인다졸릴(indazolyl), 인돌리시닐(indolisinyl), 인돌릴(indolyl), 이소벤조퓨라닐(isobenzofuranlyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 나프틸리디닐(naphthyridinyl), 나프토[2,3- b](naphtho[2,3-b]), 옥사졸릴(oxazolyl), 피이미디닐(perimidinyl), 페난트리디닐(phenanthridinyl), 페난트롤리닐(phenanthrolinyl), 페날사지닐(phenarsazinyl), 페나지닐(phenazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 펜옥사티이닐(phenoxathiinyl), 펜옥사지닐(phenoxazinyl), 프탈라지닐(phthalazinyl), 프테리디닐(pteridinyl), 퓨리닐(purinyl), 피라닐(pyranyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리딜(pyridyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피롤릴(pyrrolyl), 퀴나졸리닐(quinazoliny), 퀴놀릴(quinolyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 티안트레닐(thianthrenyl), 티아졸릴(thiazolyl), 티에닐(thienyl), 트리아졸릴(triazolyl), 및 크산테닐(xanthenyl)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일실시예에 있어서, "헤테로아릴(heterearyl)"이라는 용어는 비-피옥사이드 산소, 황, 및 질소(Z) 군으로부터 독립적으로 선택되는 1,2,3 또는 4 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6 고리원자를 갖는 단일환의 방향족 고리를 나타내며, 여기서, Z는 비존재 또는 수소, 산소, 알킬, 페닐 또는 벤질이다. 다른 일실시예에서는 헤테로아릴이 특별히 벤즈-유도체, 또는 프로필렌 또는 테트라메틸렌 다이라디칼(tetramethylene diradical)이 접합됨으로써 유도되는 것으로부터 유래되는 약 8 내지 10 고리 원자의 오르토-접합 이중환의 헤테로사이클을 나타낸다.

[0090] 상기 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포아미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfinamoyl), 설파노(sulfinoyl), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 $COOR^x$ 로 치환될 수 있으며, 여기서 R^x 및 R^y 은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0091] 상기 "헤테로사이클(heterocycle)" 또는 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)"이라는 용어는 적어도 하나의 산소, 질소 및 황으로부터 선택되는 헤테로 원자를 포함하고 임의적으로 알킬 또는 $C(=O)OR^b$ 로 치환된, 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리 체계를 나타내며, 여기서, R^b 는 수소 또는 알킬이다. 전형적으로 헤테로 사이클은 산소, 질소 및 황 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단일환, 이중환 또는 삼중환기이다. 또한, 헤테로사이클기는 고리에 부착되는 옥소기(oxo group(=O))을 포함할 수 있다. 헤테로사이클기의 비-한정 예로는 1,3-다이하이드로벤조퓨란(1,3-dihydrobenzofuran), 1,3-다이옥솔란(1,3-dioxolane), 1,4-다이옥솔란(1,4-dioxolane), 1,4-다이티안(1,4-dithiane), 2H-파이란(2H-pyran), 2-피라졸린(2-pyrazoline), 4H-파이란(4H-pyran), 크로마닐(chromanyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 이미다졸리닐(imidazoliny), 인돌리닐(indolinyl), 이소크로마닐(isochromanyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 몰폴린(morpholine), 피페라지닐

(piperazinyl), 피페리딘(piperidine), 피페리딜(piperidyl), 피라졸리딘(pyrazolidine), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 피라졸리닐(pyrazolinyl), 피롤리딘(pyrrolidine), 피롤리딘(pyrroline), 퀴누클리딘(quinuclidine), 및 티오몰폴린(thiomorpholine)을 포함한다. 상기 헤테로사이클은 선택적으로 2가 라디칼일 수 있으며, 이로 인해 헤테로사이클렌(heterocyclene)을 제공한다.

[0092] 상기 헤테로사이클 선택적으로 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시아릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설퍼닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설퍼닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포나미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, 이소시아네이트(isocyanato), 설파모일(sulfamoyl), 설파나모일(sulfnamoyl), 설퍼노(sulfinoyl), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 $COOR^x$ 으로 치환될 수 있으며, 여기서 R^x 및 R^y 은 서로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시이다.

[0093] 질소(nitrogen) 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예로서는 피롤(pyrrole), 이미다졸(imidazole), 피라졸(pyrazole), 피리딘(pyridine), 피라진(pyrazine), 피리미딘(pyrimidine), 피리다진(pyridazine), 인돌리진(indolizine), 이소인돌(isoindole), 인돌(indole), 인다졸(indazole), 퓨린(purine), 퀴놀리진(quinolizine), 이소퀴놀린(isoquinoline), 퀴놀린(quinoline), 프탈라진(phthalazine), 나프틸피리딘(naphthylpyridine), 퀴녹살린(quinoxaline), 퀴나졸린(quinazoline), 시놀린(cinnoline), 프테리딘(pteridine), 카바졸(carbazole), 카볼린(carboline), 페난트리딘(phenanthridine), 아크리딘(acridine), 페난트롤린(phenanthroline), 이소티아졸(isothiazole), 페나진(phenazine), 이소옥사졸(isoxazole), 펜옥사진(phenoxazine), 페노티아진(phenothiazine), 이미다졸리딘(imidazolidine), 이미다졸린(imidazoline), 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine), 인돌린(indoline), 몰폴리노(morpholino), 피페리디닐(piperidinyl), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl) 및 이와 유사한 것들과 헤테로사이클을 포함하는 N-알콕시-질소(N-alkoxy-nitrogen)를 포함한다.

[0094] "수화물(hydrate)"이라는 용어는 용매 분자가 물인 결합물(complex)을 나타낸다.

[0095] "포함한다(include)", "예를 들면(for example)", "같은(such as)" 및 이와 유사한 용어는 설명을 위하여 사용되며 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

[0096] "차단되는(interrupted)"이라는 용어는 "각각의 표시된 원자(indicated atom)를 차단되는, 제공되는"이라는 용어를 사용하여 가리키는 바, 특정 탄소 사슬(carbon chain)의 두 개 인접 탄소 원자 (및 거기 결합된 수소 원자 (예를 들면, 메틸 (CH_3), 메틸렌 (CH_2) 또는 메틴 (CH))) 사이에 다른 기가 삽입되는 것, 그리고 차단으로 안정적 화합물이 되는 것을 나타낸다. 탄소 사슬을 차단할 수 있는 적절한 기에는 예를 들면, 하나 이상의 비-퍼옥사이드 옥시, 티오, 설퍼닐 및 설포닐이 포함된다. 알킬기는 상기 적절한 기의 하나 이상(예를 들면, 1,2,3,4,5 또는 6)으로 차단될 수 있다. 차단 지점은 알킬기의 탄소 원자와 알킬기가 부착되는 탄소 원자 사이가 될 수도 있다.

[0097] 하나 이상의 치환기를 함유하는, 여기에서 기술된 어떠한 기에서와 같이, 이러한 기는 입체 장애로 실행 불가능 그리고/또는 합성적으로 받아들이 수 없는 어떠한 치환 또는 치환 양상도 함유하지 않는다. 또한, 이 발명 명세서 주제의 화합물은 이들 화합물의 나타나는 모든, 입체화학적 이성질체(stereochemical isomer)를 포함한다.

- [0098] 여기에서 기술하는 화합물 내 선택된 치환기는 회귀적 단계(recursive degree)로 존재한다. 이런 맥락에서 "회귀적 치환기(recursive substituent)"는 치환기가 그 자체의 다른 실례를 불러낼 수 있는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 회귀적 성질 때문에, 이론적으로, 어떠한 제시 청구항에서도 많은 수가 존재할 수 있다. 의약화학 및 유기화학 분야의 보편적 전문가가 그러한 치환기의 전체 수는 의도하는 화합물의 바람직한 특성에 의하여 합리적으로 한정되는 것을 이해한다. 그러한 특성으로서 분자 무게, 용해성 또는 log P 등의 물리적 특성, 의도하는 목표에 대한 효과 등의 적용 특성 및 합성의 용이성(ease of synthesis) 등의 실행 특성(practical property) 등의 예가 있지만 이에 한정하지는 않는다.
- [0099] 회귀적 치환기는 본 명세서 주제의 의도된 측면이다. 의약화학 및 유기화학 분야의 보편적 전문가는 그러한 치환기의 융통성(versatility)을 이해한다. 본 명세서 주제의 청구항에 존재하는 회귀적 치환기의 단계에 따라 전체 수가 상기한 대로 결정될 것이다.
- [0100] "대사산물(metabolite)"이라는 용어는 모체 약물 또는 그 전구 약물로부터 생체 내(*in vivo*) 또는 시험관 내(*in vitro*) 제조된 식 (I)의 어떠한 화합물을 가리킨다. "분자 무게(molecular Weight)"라는 용어는 이 분야에서 잘 알려진 바, 무게-평균 분자 무게를 나타낸다. "옥소(oxo)"라는 용어는 =O를 나타낸다.
- [0101] "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"이라는 용어는 적절한 의학적 판단 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간이나 동물의 조직과 접촉하는데 적절히 사용할 수 있는, 즉 합리적 이익/위험 비율을 갖는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약형태(dosage form)를 나타낸다. 몇몇 약학적으로 허용가능한 성분은 이 분야에 알려져 있으며, 미국 약전(The United States Pharmacopeia) 같은 공식 출판물에서 수많은 관심 성분의 약학적 허용가능성을 평가하기 위한 분석적 표준이 기술되어 있다.
- [0102] "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 모체 비-이온 화합물이 산 또는 염기를 제조함으로써 변형되는 이온 화합물을 가리킨다. 약학적으로 허용가능한 염의 예로서 미네랄 또는 아민 같은 염기 잔여물(basic residue)의 유기염 등이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 염에는 종래의 비-독성염 및 예를 들면 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 만들어진 모체 화합물의 4차 암모늄 염이 포함된다. 비-독성염에는 하이드로클로릭(hydrochloric), 하이드로브로믹(hydrobromic), 하이드로아이오딘(hydroiodic), 설퍼릭(sulfuric), 설파믹(sulfamic), 포스포릭(phosphoric), 나이트릭(nitric) 등등의 무기산으로부터 유도된 것들이 포함될 수 있다. 유기산으로부터 제조된 염에는 아세트(acetic), 2-아세톡시벤조익(2-acetoxybenzoic), 아스코르빅(ascorbic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), 벤조익(benzoic), 시트릭(citric), 에탄설포닉(ethansulfonic), 에탄 다이설포닉(ethane disulfonic), 포믹(formic), 푸마릭(fumaric), 겐티시닉(gentisinic), 글루카로닉(glucaronic), 글루코닉(gluconic), 글루타믹(glutamic), 글리콜릭(glycolic), 하이드록시말레익(hydroxymaleic), 이세티오닉(isethionic), 락틱(lactic), 말레익(maleic), 말릭(malic), 메실레이트(mesylate) 또는 메탄설포닉(methanesulfonic), 옥살릭(oxalic), 파모익(1,1'-메틸렌-비스(2-하이드록시-3-나프토네이트), 판토텐닉(pantothenic), 설페닐아세트(phenylacetic), 톨루엔설포닉(toluenesulfonic), 스테아릭(stearic), 석시닉(succinic), 타르타릭(tartaric), 바이타르타릭(bitartaric) 등이 포함될 수 있다. 특정 화합물은 다양한 아미노산을 갖는 약학적으로 허용가능한 염을 만들 수 있다. "약학적으로 허용가능한"을 검토하기 위해서, 여기에서 참조로써 통합되는 예인 Berge et. al., J.Pharm. Sci. 1977, Vol.66, No. 1, pp. 1-19를 참조.
- [0103] 여기에서 기술되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학적 방법으로 염기 또는 산 부분을 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 물 또는 유기용매 또는 이 둘의 혼합물 내의 적절한 염기 또는 산의 정량적인 용량을 가진 이들 화합물의 유리된(free) 산 또는 염기 형태와 반응함으로써 이러한 염이 제조될 수 있다; 에테르(ether), 이틸아세테이트(ethyl acetate), 에탄올(ethanol), 이소프로판올(isopropanol) 또는 아세토나이트릴(acetonitrile) 같은 비수성 매체(nonaqueous media)가 일반적으로 선호된다. 다수의 적절한 염의 목록은 Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott,

Williams & Wilkins, (2005)에서 찾아볼 수 있다.

- [0104] 키랄 중심(chiral center)을 갖는 본 명세서 주제에 유용한 화합물이 광학적으로 활성화 및 라세믹 형태 내에 존재하며 분리될 수 있다고 하는 것은 이 분야 전문가가 인정할 것이다. 어떤 화합물은 다형성(polymorphism)을 나타낼 수 있다. 여기에서 기술하는 유용한 특성을 갖는, 본 명세서 주제 화합물의 어떤 형태의 라세믹, 입체 이성질체의 또는 그 혼합물도 포함하는 것으로 이해해야되며, 광학적으로 활성화된 형태를 어떻게 제조하는 (예를 들면, 재결정화 기술에 의해 라세믹 형태를 분리, 광학활성을 갖는 개시물질로부터 합성, 키랄 합성을 하거나 또는 키랄 고정상(chiral stationary phase)을 이용한 크로마토그래피 정제) 및 여기에서 기술하는 표준 검사를 이용하여 또는 이 분야에서 잘 알려진 다른 비슷한 검사를 이용하여 항암 효과를 어떻게 결정하는지는 잘 알려져 있다.
- [0105] 여기에 기술된 화합물의 부분 입체이성질체의 중 하나는 다른 것과 비교하여 우수한 효과를 나타낸다. 필요한 경우, Tucker et al., *J. Med. Chem.*, **37**, 2437 (1994)에서와 같이, 키랄 컬럼(chiral column)을 이용한 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)에 의해서 또는 캄포닉 클로라이드(camphonic chloride)와 같은 분리시약(resolving agent)을 이용한 용해에 의해서 라세믹 물질을 분리할 수 있다. 여기에 기술된 키랄 화합물은 예를 들면, Huffman et al., *J. Org. Chem.*, **60**:1590 (1995)의 키랄 촉매 또는 키랄 리간드를 이용하여 직접 합성될 수 있다.
- [0106] "예방하다(prevent)", "예방적(preventative)", "예방(prevention)", "보호하다(protect)" 및 "보호(rotection)"라는 용어는 나쁜 건강상태(malcondition)가 발생하지 않도록 우선적으로 지키는 의학적 과정을 나타낸다. 이 용어는 이전에 발생하지 않았던 질병 또는 질환의 발달을 없도록 하거나 또는 감소시키거나, 또는 이미 질병 또는 질환이 발달하였다면 더 이상의 질병 또는 질환 발달이 없도록 하는 것을 의미한다.
- [0107] "전구약물(prodrug)"이라는 용어는 환자에게 투여하면 식 I의 화합물을 제공하는 식 I 화합물의 어떠한 약학적으로 허용가능한 형태를 나타낸다. 약학적으로 허용가능한 전구약물은 숙주에서 식 I의 화합물을 형성하는 대사된(metabolized), 예를 들면 가수분해된(hydrolyzed) 또는 산화된(oxidized) 화합물을 나타낸다. 전구약물의 전형적 예로서는 활성 화합물의 기능 부분에 생물학적으로 적응성이 있는 보호 그룹을 갖는 화합물이 포함된다. 전구약물에는 활성 화합물을 만들기 위하여 산화(oxidized), 환원(reduced), 탈아민화(deaminated), 수산화(hydroxylated), 탈수산화(dehydroxylate), 가수분해(hydrolyzed), 탈가수분해(dehydrolyzed), 알킬화(alkylated), 탈알킬화(dealkylated), 아실화(acylated), 탈아실화(deacylated), 포스포릴화(phosphorylated), 탈포스포릴화(dephosphorylated) 될 수 있는 화합물이 포함된다.
- [0108] 전구약물은 개선된 화학적 안정성, 개선된 환자의 수용성 및 순종성, 개선된 생물유용성(bioavailability), 연장된 유효기간(duration of action), 개선된 기관 선택성(organ selectivity) (예를 들면, 뇌 투과성 향상), 개선된 고안성 (예를 들면, 증가된 수용성) 및/또는 감소된 부작용 (예를 들면, 독성)의 목적으로 제조될 수 있다. 예를 들면, T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, (1987)을 참고.
- [0109] 전구약물은 식 I 화합물로부터 유도된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 여기서, 개체에 투여될 경우에 화합물에 하이드록시, 아민 또는 설프하이드릴기(sulfhydryl group)가 존재한다면, 각각의 유리 하이드록시, 아미노 또는 설프하이드릴기(sulfhydryl group)로 형성하기 위해 나뉘는 어떤 기가 결합된 것이다. 선택되는 예로는 생물 가수분해성 아마이드(biohydrolyzable amide) 및 생물가수분해성 에스테르 및 생물가수분해성 카바메이트, 카르보네이트, 아세테이트, 포메이트(formate) 및 벤조에이트 유도체의 알코올 및 아민 치환기를 포함한다.

- [0110] 전구약물은 이 분야에서 알려진 방법을 이용하여 식 I 화합물로부터 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들면, Notari, R. E., "Theory and Practice of Prodrug Kinetics", *Methods in Enzymology*, 112:309 323 (1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design", *Drugs of the Future*, 6(3):165 182 (1981); and Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", in *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, N.Y. (1985); *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry*, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172-178, 949-982 (1995)를 참조.
- [0111] "용매화물(solvate)"이라는 용어는 용질(본 발명에서는 식 I 또는 이의 염 또는 물리적으로 기능화된 유도체) 및 용매로 형성되는 다양한 정량적 복합체를 나타낸다. 이러한 용매는 본 발명의 목적을 위하여 용질의 생물학적 활성을 방해하면 안 된다. 적절한 용매의 제한되지 않는 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 사용되는 용매로서 바람직한 것은 약학적으로 허용가능한 용매이다. 약학적으로 허용가능한, 적절한 용매의 제한되지 않는 예로는 물, 에탄올 및 아세트산이 포함된다.
- [0112] "입체이성질체(stereoisomer)"라는 용어는 서로 교환할 수 없는, 같은 결합으로 결합된 동일한 원자로 만들어졌으나, 다른 3차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다.
- [0113] "치환된(substituted)"이라는 용어는 "치환된"이라는 용어를 사용하여 표시된 원자의 하나 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택되어 지시된 원자의 정상가가 초과되지 않게 대체되고, 치환에 의해 안정적 화합물이 되는 것을 나타낸 것이다. 적절한 지시된 기는 예를 들면, 알킬, 알케닐, 알킬리데닐(alkylidenyl), 알케닐리데닐(alkenylidenyl), 알콕시, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 알카노일, 아실옥시, 알콕시카르보닐, 아미노, 이미노, 알킬아미노, 아실아미노, 나이트로, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 카르복시, 카르복시알킬, 케토(keto), 티옥소(thioxo), 알킬티오, 알킬설파닐(alkylsulfinyl), 알킬설포닐(alkylsulfonyl), 시아노, 아세트아미도(acetamido), 아세톡시, 아세틸, 벤즈아미도(benzamido), 벤젠설파닐(benzenesulfinyl), 벤젠설포아미도(benzenesulfonamido), 벤젠설포닐(benzenesulfonyl), 벤젠설포닐아미노(benzenesulfonylamino), 벤조일, 벤조일아미노, 벤조일옥시, 벤질, 벤질옥시, 벤질옥시카르보닐, 벤질티오, 카바모일(carbamoyl), 카바메이트, isocyanato, 설파모일(sulfamoyl), 설파피나모일(sulfinamoyl), 설파피노(sulfinio), 설포, 설포아미노, 티오설포, NR^xR^y 및/또는 $COOR^x$ 으로 치환될 수 있으며, 이때, R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 또는 하이드록시를 포함한다. 치환기가 옥소(=O) 또는 티옥소(=S)기일 경우, 원자의 두 개 수소가 대체된다. "설포닐(sulfonyl)"이라는 용어는 $-SO_2-$ 를 나타낸다.
- [0114] "동성질체(tautomer)"라는 용어는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 나타낸다.
- [0115] "치료 유효용량(therapeutically effective amount)"이라는 용어는 숙주에서 예를 들면 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하거나, 또는 질병 또는 질환의 증상을 치료하기 위한, 여기에 기술된 화합물의 용량 또는 여기에서 기술된 화합물의 조합 용량을 포함하고자 하였다. 화합물의 조합은 상승적인 조합이 바람직하다. 예를 들면, Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27 (1984)에 기술된 바와 같이, 상승작용(synergy)은 조합하여 투여되었을 경우 화합물의 효과가 단일 약물 단독으로 투여되었을 경우의 화합물의 부가 효과 보다 큰 경우에 발생한다. 일반적으로 상승효과는 화합물의 최적화 농도(suboptimal concentration)에서 가장 명확하게 나타난다. 개별적인 성분과 비교하여 독성의 감소, 효과의 증가 또는 조합에 의한 다른 유리한 효과를 상승작용으로 말할 수 있다.
- [0116] "치료(therapy)" 및 "치료법(therapeutic)"이라는 용어는 "치료" 또는 "예방"을 나타내므로, 손상을 치료 또는

예방하는 약제는 "치료제"이다. 그 효과는 질병 또는 그 증상을 완전하게 또는 부분적으로 예방하는 의미로서 예방적(prophylactic)일 수도 있고 및/또는 질병 및/또는 질병에 기인하는 역효과를 부분적으로 또는 완전하게 치유하는 의미로서 치료적일 수 있다. 여기에서 사용되는 바, "치료"라는 용어는 포유류, 특히 인간에서 어떠한 질병의 치료를 포함하는데: (a) 질병에 걸리기 쉽지만 아직은 질병에 감염된 것은 아니라고 진단받은 개체에서 질병 발생을 예방하는 것; (b) 질병을 억제하는 것, 즉 그 발달을 방해하는 것; (c) 질병을 완화시키는 것, 즉 질병의 퇴화를 유발하는 것들이 포함된다.

[0117] 또한, 마쿠시(Markush) 그룹의 관점에서 기술된 본 발명의 특성과 측면에서 보면, 이 분야의 전문가가 본 발명이 마쿠시(Markush) 그룹의 어떠한 개인 또는 소그룹(subgroup)의 관점에서도 기재되었다는 것을 인식할 것이다. 예를 들면, X가 브로민(bromine), 클로린(chlorine) 및 아이오딘(iodine)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 것으로 기재되었다면, X가 브로민인 청구항과 X가 브로민 및 클로린인 청구항이 모두 기술된다. 더구나, 마쿠시(Markush) 그룹의 관점에서 기술된 본 발명의 특성과 측면에서 보면, 이 분야의 전문가가 본 발명이 마쿠시(Markush) 그룹의 개인 또는 소그룹의 어떠한 조합이라는 관점에서도 기술되었다는 것을 인식할 것이다. 그러므로, 예를 들면, X가 브로민, 클로린 및 아이오딘으로 이루어진 군으로부터 선택되었고, Y는 메틸, 에틸 및 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 기재되었다면, X가 브로민이고 Y는 메틸인 청구항이 모두 기재된다.

[0118] 다양한 실시예에서, 발명의 방법에서 사용된 것과 같은 화합물 또는 화합물 조합은 상기 실시예의 어떤 조합 및/또는 소-조합(sub-combination)의 어떤 것일 수도 있다.

[0119] 비대칭 탄소 원자가 표시된 화합물에 존재할 수 있다. 부분 입체이성질체(diastereomer) 및 거울상 이성질체(enantiomer)를 포함하는 모든 이성질체와 그 혼합물을 열거하는 혼합물의 관점에서 포함하고자 하였다. 어떤 경우에는, 화합물이 등성질체(tautomer) 형태로 존재할 수 있다. 모든 등성질체(tautomer) 형태를 포함하고자 하였다. 유사하게, 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 포함하면, 화합물의 cis- 및 trans-이성질체 형태의 가능성이 존재한다. cis- 및 trans-이성질체는 cis- 및 trans-이성질체의 혼합물과 마찬가지로 관찰되었다. 그러므로, 여기에서 화합물에 관한 참조에 맥락에 의해 명백하게 달리 표현되지 않는다면 모든 상기 이성질체 형태가 포함된다.

[0120] 실시예에는 다형체(polymorph), 용매화물(solute), 수화물(hydrate), 형태 이성질체(conformer), 염 및 전구약물 유도체 등의 다양한 형태가 포함된다. 다형체(polymorph)는 동일한 화학 구조식을 가지나 다른 구조의 조성물이다. 용제(solute)는 용해(solvation)로 만들어지는 조성물이다(용매분자와 용질(solute) 분자 또는 이온과의 조합). 수화물은 물의 혼입(incorporation)으로 만들어지는 화합물이다. 형태 이성질체(conformer)는 배열 이성질체의 구조이다. 배열 이성질체화(conformational isomerism)는 동일한 구조의 구조식을 가지지만 회전결합 주위 원자의 다른 배열(conformer)을 갖는 분자 현상이다. 화합물의 염은 이 분야의 전문가에게 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물의 염은 적절한 염기 또는 산을 화합물의 정량적인 등량(equivalent)과 반응시켜 제조될 수 있다. 전구약물은 그 약리효과가 나타나기 전에 생전환(biotransformation) (화학적 전환, chemical conversion)이 일어나는 화합물이다. 예를 들면, 모체 분자에서의 원하지 않는 특성을 일시적으로 바꾸거나 또는 제거하기 위하여 사용되는 특정 보호기를 포함하는 약제로서 전구약물을 생각하게 된다. 따라서, 여기에서 화합물에 대한 참조는 맥락에서 명백하게 다르게 표현하지 않는다면 상기의 모든 형태를 포함한다.

[0121] 다양한 성분의 농도, 용량 등은 본 명세서 전체에서 범위 형태(range format)로 때때로 제시된다. 범위 형태에서의 설명은 단지 편의성과 간략함 때문일 뿐, 청구 발명의 범위를 경직된 한계로서 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 설명은 범위 내의 개별적 수치뿐만 아니라 가능한 모든 소범위를 특별하게 표시하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들면, 1 % 내지 8 % 같은 범위의 설명은 2 %, 5 %, 7 & 등의 범위 내 개별적 숫자뿐만 아니라 1 % 내지 7 %, 2 % 내지 8 %, 2 % 내지 6 %, 3 % 내지 6 %, 4 % 내지 8 %, 3 % 내지 8 % 등 같은 소범위를 특별하게 표시하는 것으로 고려되어야 한다. 이러한 해석은 범위의 폭과 관계없이 본 명세서

전체에서의 모든 맥락에 적용된다.

- [0122] 여기에 제시되는 청구항에서, 청구 방법 또는 과정에서 특별히 갖는 단계는 일시적 또는 조작상 결과가 청구 용어으로써 명확하게 정의될 때를 제외하고는 본 발명의 원칙에 벗어남 없이 어떤 순서로도 수행될 수 있다.
- [0123] 먼저 한 단계가 수행되고 다음에 몇 단계가 수행된다고 하는 효과에 대한 청구항에서의 언급은 다른 어떤 단계보다 첫 번째 단계가 수행되지만, 순서가 다른 단계에서 더욱 특정되지 않는다면 어떤 순서로도 다른 단계가 수행될 수 있음을 의미하는 것으로 받아들여져야 한다. 예를 들면, 청구항 요소에서 "먼저 A, 다음에 B, C 및 D, 및 마지막으로 E(first A, then B, C, and D and lastly E)"라는 것은 A 단계가 처음이어야 하고 E 단계가 마지막이어야 하지만, B, C 및 D 단계는 A 단계와 E 단계의 사이에 어떤 순서로도 수행될 수 있으며 그 순서 과정은 청구항 내에 있음을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0124] 나아가, 여기에서 제시되는 청구항에서, 청구 용어에서 명확하게 분리하여 또는 다른 수행과정으로서 실행되도록 요구되지 않는다면, 특정 단계는 동시에 수행될 수 있다. 예를 들면, X를 수행하는 청구 단계 및 Y를 수행하는 청구단계는 한 개의 공정에서 동시에 수행될 수 있고, 그 결과 과정은 청구항으로 다루게 될 것이다. 그러므로, X를 수행하는 단계, Y를 수행하는 단계 및 Z를 수행하는 단계는 한 개의 과정 단계에서, 또는 두 개의 분리된 과정단계에서, 또는 세 개의 분리된 과정 단계에서 동시에 수행될 수 있고, 그 과정은 세 개의 단계를 언급하는 청구항 내에 있게 될 것이다.
- [0125] 유사하게, 청구용어로 명확하게 요구된 것을 제외하고, 단일 물질 또는 요소는 청구 용어가 특정한 대로 단일 물질이 하나 이상의 기능성 요건을 수행에 의해 제공되는 하나 이상의 기능성 요건을 충족시킬 수 있다.
- [0126] 여기서 기술되는 화합물은 유기합성의 어떤 적용가능한 기술로도 제조될 수 있다. 그러한 많은 기술들이 이 분야에 잘 알려져 있다. 그러나, 알려진 기술 중 다수는 다음에 잘 공지되어 있다(John Wiley & Sons, NeW York) Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1971); Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison (1974); Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade (1977); Vol. 4, Leroy G. Wade Jr., (1980); Vol. 5, Leroy G. Wade Jr. (1984); 및 Vol. 6, Michael B. Smith; as Well as March, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, John Wiley & Sons, NeW York (1985); Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, NeW York (1993); Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions 및 Synthesis, 4th Ed.; Carey and Sundberg; KluWer Academic/Plenum Publishers: NeW York (2001); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, 2nd Edition, March, McGraW Hill (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, Greene, T.W., 및 Wutz, P.G.M., John Wiley & Sons, NeW York (1991); and Comprehensive Organic Transformations, 2nd Edition, Larock, R.C., John Wiley & Sons, NeW York (1999). 여기서, 기재된 화합물 제조의 예시 방법은 하기 실시예에서 기재된다.
- [0127] 분명하게, 본 명세서 과제의 수많은 변형과 변이는 상기 가르침을 고려할 때 가능하다. 그러므로 청구항 범위 내에서 명세서 과제가 여기에서 특별히 기술한 것과 다르게 시행될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0128] 여기서 제공되는 특정 범위, 수치, 및 실시에는 청구항에서 정의된 대로 표현하기 위한 것일 뿐 설명서 주제범위를 다르게 제한하려는 것은 아니다.
- [0129] 본 발명의 명세서가 암세포를 사멸시킬 수 있는 및/또는 암세포 성장을 억제시킬 수 있는 능력을 가진 모든 입체화학 이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것이 이해되어야 한다. 거울상 이성질체(enantiomer)는

이 분야의 전문가에게 알려진 방법, 예를 들면 결정화(crystallization), 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피(gas-liquid or liquid chromatography), 또는 거울상 이성질체-선택적 시약을 사용한 1종의 거울상 이성질체의 선택적 반응에 의해서 해결될 수 있다. 분리 기술에 의해서 원하는 거울상 이성질체가 다른 화학적 존재로 바뀌고 원하는 거울상 이성질체 구조(enantiomeric form)를 만들기 위하여 부가 단계가 필요하다는 것은 평가될 것이다. 또는 광학 활성 시약(optically active reagent), 기질, 촉매, 또는 용매를 사용한 비대칭 합성에 의해서 또는 비대칭 변환(transformation)에 의해 하나의 거울상 이성질체가 다른 것으로 전환하는 것에 의해서 특정 거울상 이성질체가 합성될 수 있다.

[0130] 본 명세서의 어떤 화합물은 분리될 수 있는 다른 안정한 구조형태로도 존재할 수 있다. 비대칭 단독 결합 주위의 제한된 회전에 의한, 예를 들면 입체 장애 또는 고리 장애 때문에 발생하는 비틀린 비대칭(torsional asymmetry)은 다른 형태의 이성질체(conformer) 분리를 가능하게 한다.

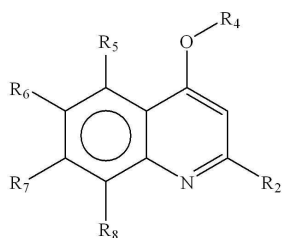
[0131] .본 명세서의 어떤 화합물은 양성이온 형태(zwitterionic form)로 존재할 수 있으며 본 명세서는 이들 화합물의 개별 양성이온 형태 및 그 혼합물이 포함한다.

[0132] 본 명세서의 화합물을 합성하는데 유용한 출발물질은 이 분야의 전문가에게 알려져 있으며 용이하게 제조될 수 있고, 또는 상업적으로 구입이 가능하다.

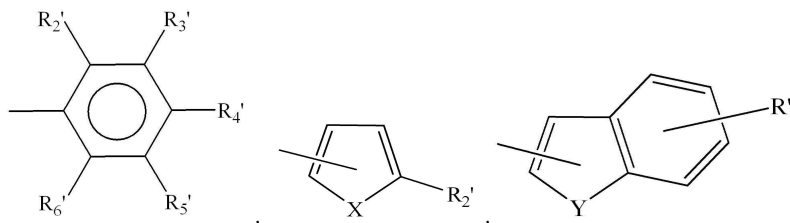
[0133] 하기에 기재된 다음의 방법들은 설명할 목적으로 제공되며, 청구 기재의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0134] 본 명세서의 어떤 화합물을 제공하기 위하여, 통상적인 보호기로 치환된 관능기의 보호기를 제거하여 어떤 화합물을 제조할 필요가 있다는 것이 인식될 것이다. 본 명세서에 따른 보호기 사용에 관한 세부 사항은 이 분야의 전문가에게 알려져 있다.

[0135] 본 발명은 (플루오로페닐)퀴놀린-4-온 유도체의 식을 갖는 항암 화합물의 합성에 관한 것이다.



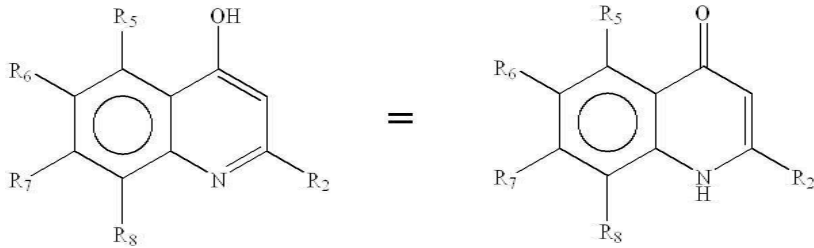
[0136]



[0137] 여기서 $R_2 =$

[0138] 및 $R_4 = H$ 또는 G

[0139] $R_4 = H$ 인 경우,



[0140]

[0141] 상술한 바와 같이, CHM-2133은 구강 및 정맥 내 투여를 통하여 우수한 항암 효과를 나타내며, 다음의 3 개의 관능기로 만들어지는 독특한 구조와 밀접하게 연관된다: 첫 번째로, 퀴놀린 고리의 4-위치에 있는 포스페이트기(phosphate group)이다. 우리의 이전 발표에 언급된 대로 CHM-2133-P에 대한 약리운동 연구로서, 투여된 후에 활성 분자 CHM-2133 내로 빠르게 생-전환함이 입증되었다. 알칼린포스페타아제(alkalin phosphatase)는 난소암 및 간암 세포 같은 특정 종양 세포의 세포 외 공간에 과-발현되는 것이 알려졌다으므로, 포스페이트기를 도입하는 것이 목표 수행에 합리적 전략으로 보인다.

[0142] 두 번째로, 퀴놀린 고리의 5- 및 6-위치에 메틸렌다이옥시기(nethylenedioxy moiety)가 연결되어 대사 중에 오르토퀴논(orthoquinone)이 형성되고, 그 후에 저산소 세포에서 더욱 세포 독성적 대사산물로 대사될 수 있다. 국소적 진행 고형 종양에서 심한 저산소증이 일반적으로 나타나기 때문에, 메틸렌다이옥시 부분이 종양과 싸우도록 투입하는 것이 의미있는 시도가 된다.

[0143] 세 번째로, 2-페닐기에 위치하는 플루오린 원자이다. 어떤 의학에서, 플루오린의 특별한 성질은 강화된 효과, 개선된 약효 지속시간 및 담즙분비의 완화(attenuation of biliary clearance)를 포함하는, 중요한 다양한 성질이 보고된 바 있다.

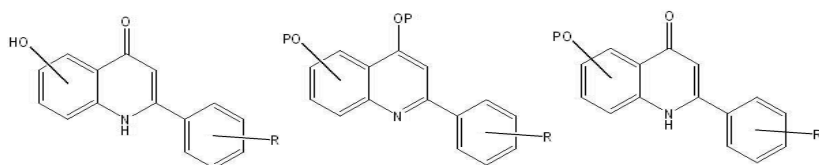
[0144] 한편으로 인정된 SAR은 퀴놀린 고리의 6-위치 및 2-페닐기의 3'-위치에서 2-PQ의 세포독성이 강화된 고립 전자쌍, (예를 들면, OCH_3 , NRR , Cl , F)을 가지는 기의 존재를 나타내고 있다. 본 발명자들은 CHM-2133-P의 구조 특성을 유념하여 화합물 **16-21**, **37-45**(도 2) 및 목적 화합물로서 포스페이트를 다음의 원칙을 기준으로 설계하였다: (1) 퀴놀린 고리의 6-위치에서 O-R기의 존재, (2) 2-페닐기에서 플루오린 원자의 존재, (3) 생체 내 오르토퀴논(orthoquinone)으로 대사되는 용이함, (4) 이전에 합성되지 않았던 새로운 2-PQ인 것. 설명하기 위하여, 목적 화합물 **16-21**, **37-45**의 합성 방법 및 이의 세포독성 평가 방법을 기재하였다. 약물 후보 화합물은 친수성을 개선하기 위하여 수용성인 포스페이트 유도체의 소듐염으로 전환할 수 있다. 합성된 모든 포스페이트 유도체는 생체 내(*in vivo*) 항암 활성을 평가할 수 있다.

[0145] **실시예**

[0146] 본 발명에 따른 실시예에 따른 예시 기구, 기계, 방법 및 관련 결과는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도없이 하기에 제시되었다. 본 발명의 범위를 전혀 제한하지 않는 방법으로, 독자의 편의를 위하여 예시에 제목 또는 소제목이 사용될 수 있음을 인지하기 바란다. 또한 어떤 학설이 여기에서 제시되고 설명되지만; 그러나 그것이 옳거나 옳지않은 것에 상관없이 어떤 특별한 학설 또는 실행(scheme action)과 상관없이 본 발명에 따라 본 발명이 수행되는 본 발명의 범위는 전혀 제한되어서는 안 된다.

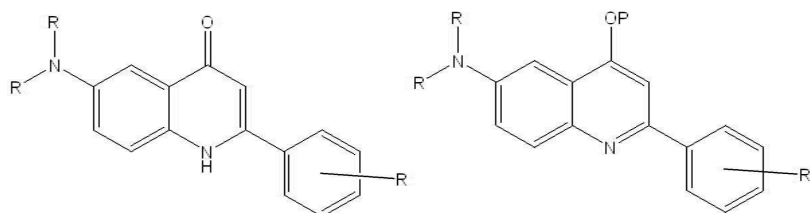
[0147] **화합물의 개괄적인 구조**

[0148] A-시리즈 (반응식 1 ~ 반응식 5)



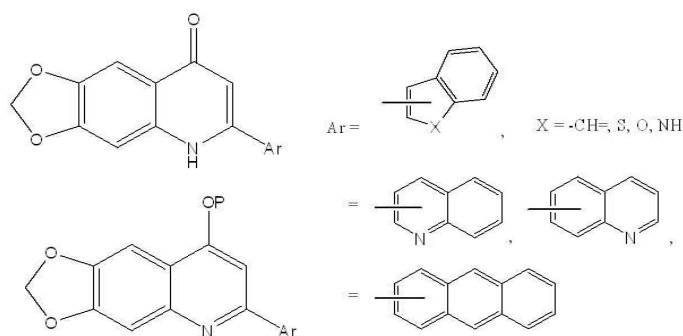
[0149]

[0150] B-시리즈 (반응식 6 ~ 반응식 10)



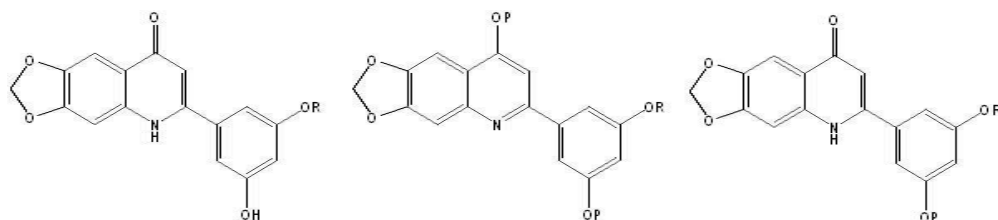
[0151]

[0152] C-시리즈 (반응식 11 및 반응식 12)



[0153]

[0154] D-시리즈 (반응식 13)



[0155]

[0156] I. A 시리즈

[0157] 화학적 합성

[0158] **반응식 1: 화합물 16-24의 합성.** 5,6,7,2',3',4- 치환된 2-피넬퀴놀린-4-온 (16-24)의 합성은 반응식 1에 나타났다. 먼저, 3,4,5-치환된 1-아미노-2-아세틸벤젠 (1-3)은 대응하는 아마이드 (7-15)를 생성하기 위하여, 각각의 2,3,4-치환된 벤조일 클로라이드 (4-6)와 반응하였으며, 연속적으로 *t*-부탄올 내, *t*-부톡사이드 존재 하에서 고리화하여 목적 화합물 (16-24)을 얻었다.

[0159] **반응식 2: 화합물 1-3의 합성.** 화합물 1-3은 상업적으로 구입하지 않고, 반응식 2에 따라 제조하였다. 공지된 방법⁸에 따라, 2,3-다이메톡시벤조나이트릴 (25)는 2,3-다이메톡시아세트페논 (26)을 생성하기 위하여 에테르에서 CH_3MgBr 와 반응하여 Grignard 반응을 수행하였다. 화합물 26을 2,3-다이메톡시-6-나이트로아세트페논 (27)을 얻기 위하여 70 % 질산(HNO_3)으로 나이트로화를 수행하였으며, 별도의 정제없이, Pd/C를 이용하여 수소화하였다. 상기 반응 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-아미노-2,3-다이메톡시아세트페논 (1)을 얻었으며, 구조는 2D-NMR 스펙트럼으로 확인하였다.

[0160] 또한, 6-아미노-2,3-다이메톡시아세트페논 (2)는 공지된 방법으로 제조되었다. 2,3-다이하이드록시아세트페논

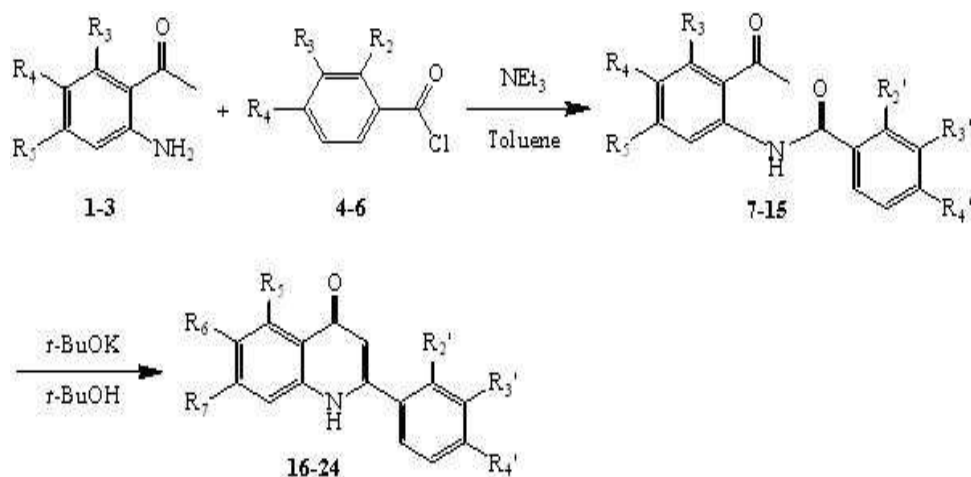
(30)을 얻기 위하여 출발물질 (28)은 아세트산 (29) 및 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 의 혼합물과 300 와트(W) 전력의 전자 오븐(microwave oven)에서 아세틸화 반응을 수행하였으며, 제조된 2,3-다이하이드록시아세토페논 (30)은 2,3-메틸렌다이옥시아세토페논 (31)을 생성하기 위하여 포타슘카르보네이트(K_2CO_3) 존재 하에서, 다이메틸포름아마이드(DMF) 내에서 반응을 수행하였다. 70 % 질산(HNO_3)으로, 화합물 31의 연속적인 나이트로화 반응을 수행하여 2,3-메틸렌다이옥시-6-나이트로아세토페논 (31)을 얻었다. 별도의 정제 없이 화합물 32는 수소화하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-아미노-2,3-메틸렌다이옥시아세토페논 (2)를 제공하였다.¹⁰ 또 다른 공지 방법은 6-아미노-3-메톡시-4-벤질옥시아세토페논 (3)의 제조에 따른다. 먼저, 벤질브로마이드 (34)를 이용한 출발물질인 아세토바닐론(acetovanillone) (33)의 벤질화 반응을 통하여 4-벤질옥시-3-메톡시아세토페논 (35)를 제조하고, 그 후, 나이트로화를 수행하여 4-벤질옥시-3-메톡시-6-나이트로아세토페논 (36)을 얻었다.¹¹ 얻은 화합물 36을 SnCl_2 로 환원하여 화합물 3을 얻었다.

[0161] **반응식 3: 화합물 37-45의 합성.** 반응식 3은 설계된 화합물 37-45의 제조를 나타냈다. 나타난 바와 같이, 화합물 16-18은 2D-NMR에 의해 구조가 확인된 2-(플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (37-39)로 대응하는 화합물을 얻기 위하여 다이클로로메탄에서 BCl_3 를 처리됨으로써 선택적으로 탈메틸화를 수행하였다. 화합물 19-21의 촉매 수소화 반응은 2-(플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온 (40-42)을 생성하였고, 유사하게, 7-벤질옥시-2-(플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온 (22-24)의 촉매 수소화 반응은 2-(플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (43-45)를 생성하였다.

[0162] **반응식 4-5: 화합물 38의 포스포릴화 반응.** 2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (38)의 포스포릴화 반응은 반응식 4 및 5에 나타냈다. 화합물 38은 먼저 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이벤질포스페이트) (48)을 얻기 위하여, 테트라벤질피로포스페이트(tetrabenzylpyrophosphate) (46) 또는 다이벤질포스파이트(dibenzylphosphite) (47)과 테트라하이드로퓨란(THF) 내에, 소듐하이드라이드(NaH) 존재 하에서, 반응을 수행하였다. 화합물 48은 메탄올에서 촉매수소화 반응을 수행하여 다이포스포릭 산 (49)를 얻었다. 마지막으로 화합물 49는 소듐바이카르보네이트(NaHCO_3)로 처리하여 수용성인 소듐염 (50)으로 전환하였다. 화합물 48의 정제 공정에서, 탈포스포릴 유도체(dephosphorylated derivative)가 공존하는 것이 발견되었다. 반응식 5에 나타난 것처럼, 퀴놀린 고리의 1-위치의 질소 원자에 의한 유도효과(inductive effect)가 동일 고리 4-위치의 포스페이트기에서 선택적 제거(selective elimination)를 가능하게 한다. 화합물 48의 4-포스페이트 선택적 제거를 일으키는 몇몇의 반응조건을 검사한 후, 메탄올에 용해된 화합물 48을 실온에서 교반하면, 3-위치(δ 6.27)의 양성자의 H-NMR 화학적 이동(chemical shift)로 구조가 확인된, 이의 모노포스페이트 유도체 51의 침전이 생성되는 것을 알 수 있다.

[0163] 마지막으로, 화합물 50에 대하여 동일한 합성 과정을 사용하고, 소듐바이카르보네이트(NaHCO_3)로 처리한 후에 화합물 51의 수소화 반응을 수행하여 수용성인 모노포스페이트 유도체의 염을 제조하였다.

[0164] [반응식 1]

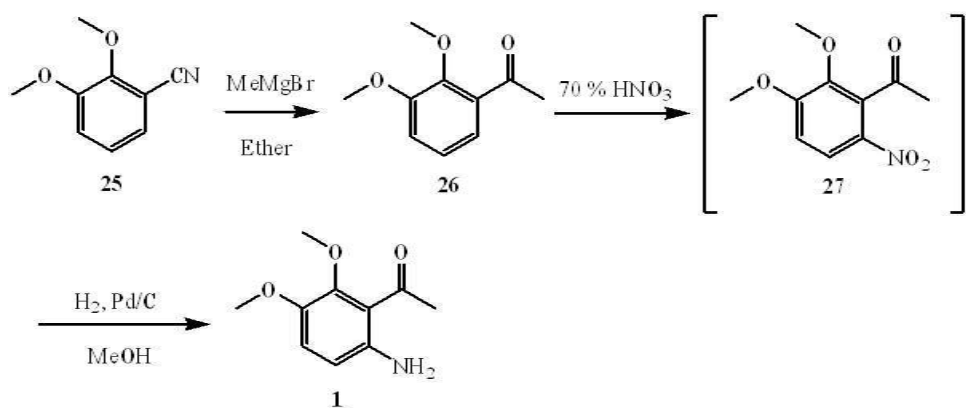


- 1, $R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$
- 2, $R_3, R_4 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_5 = \text{H}$
- 3, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{OCH}_2\text{Ph}$
- 4, $R_2 = \text{F}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
- 5, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{F}$, $R_4 = \text{H}$
- 6, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{F}$
- 7, $R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 8, $R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 9, $R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$
- 10, $R_3, R_4 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 11, $R_3, R_4 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 12, $R_3, R_4 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_5 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$
- 13, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 14, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 15, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$
- 16, $R_5 = R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 17, $R_5 = R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 18, $R_5 = R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$
- 19, $R_5, R_6 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 20, $R_5, R_6 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 21, $R_5, R_6 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R_7 = \text{H}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$
- 22, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{F}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{H}$
- 23, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{F}$, $R_4' = \text{H}$
- 24, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{OCH}_3$, $R_7 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2' = \text{H}$, $R_3' = \text{H}$, $R_4' = \text{F}$

[0165]

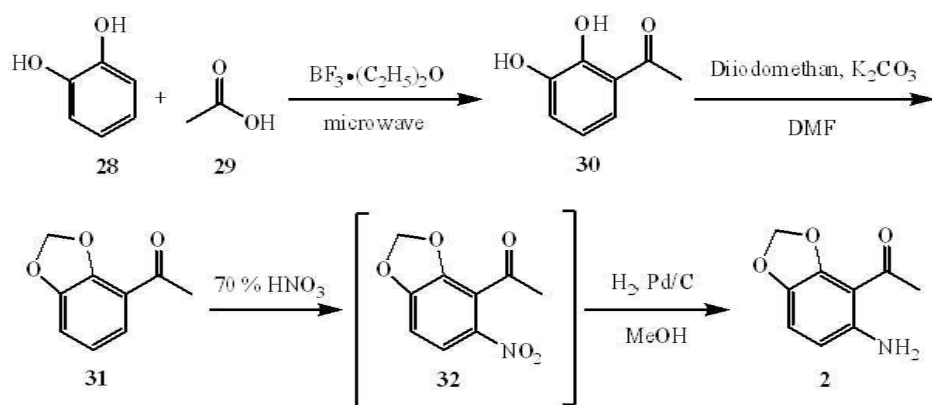
[0166] [반응식 2]

[0167] A



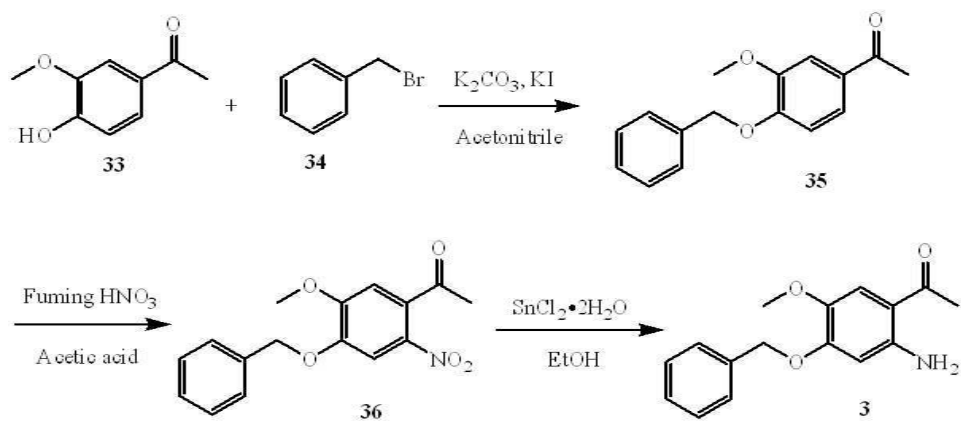
[0168]

[0169] B



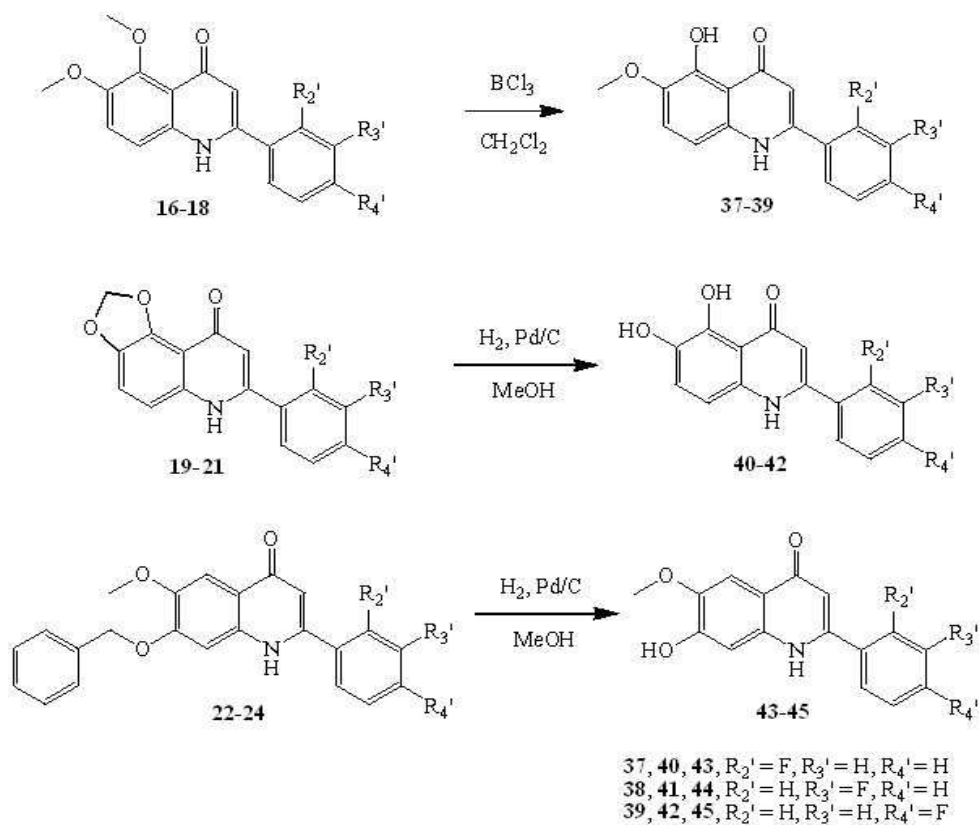
[0170]

[0171] C



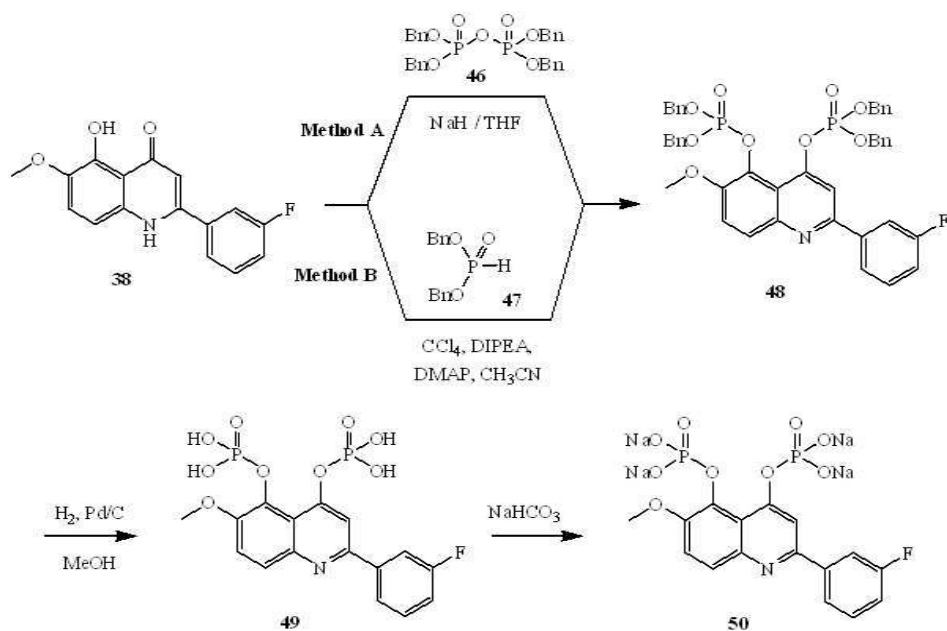
[0172]

[0173] [반응식 3]



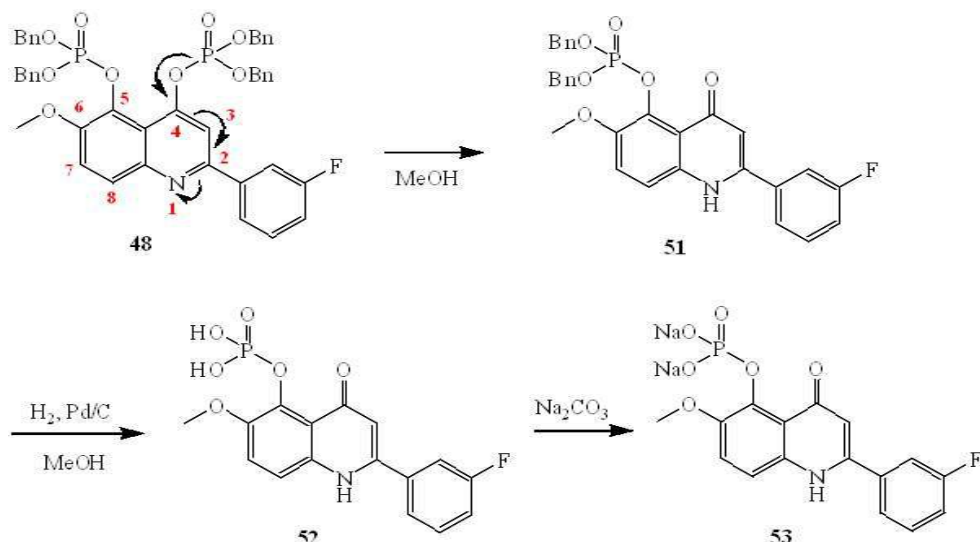
[0174]

[0175] [반응식 4]



[0176]

[0177] [반응식 5]



[0178]

[0179] 실시예

[0180] **일반적인 실험 과정.** 모든 용제 및 시약은 시판되는 것을 구입하였고, 더 이상의 정제는 하지 않았다. 모든 반응은 형광 지시제를 포함하는 머트 플레이트(Merck plate)를 사용하여 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 관찰되었다(TLC silica gel 60 F₂₅₄). 다음의 흡광제는 컬럼 크로마토그래피를 수행하는데 사용되었다: 실리카 겔 60(silica gel 60, Merck, particle size 0.063-0.200 mm). 용융점은 야나코 MP-500D 용융점 측정 장치(Yanaco MP-500D melting point)로 측정하였으며, 수정하지 않았다. IR 스펙트럼은 포타슘브로마이드(KBr) 펠렛(pellet) 형태로 시마즈 IR-프레스티지-21 분광기(Shimadzu IR-Prestige-21 spectrophotometers) 상에 기록되었다. NMR 스펙트럼은 CHCl₃ 또는 DMSO에 용해시켜 브루커 어드밴스 DPX-200 FT-NMR 분광기(Bruker Avance DPX-200 FT-NMR spectrometer)로 얻었다. 다음의 약자를 사용하였다: s, 단중선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중 이중선; 및 m, 다중선. EI-MS 스펙트럼은 HP 5995 GC-MS 기기를 이용하여 측정하였다. ESI-MS 스펙트럼은 Finnigan LCQ ion-trap mass spectrometer(TSQ Quantum Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA)를 이용하여 측정하였다. 원소분석(Elemental analysis) (C, H 및 N)은 펄킨-엘머 2400 시리즈 II CHNS/O 분석기(Perkin-Elmer 2400 Series II CHNS/O analyzer) 또는 Elementar vario EL III Heraeus CHNOS Rapid F002로 측정되었고, 분석 결과는 계산값의 $\pm 4\%$ 이내였다.

[0181] ***N*-(2-아세틸-3,4-다이메톡시페닐)-2-플루오로벤즈아마이드 (7).** 무수 톨루엔 40 mL에 용해시킨 2-플루오로벤조일 클로라이드 (4) (0.48 g, 2.46 mmol) 용액에 트라이에틸아민 (0.5 mL) 및 화합물 1 (0.70 g, 4.43 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 55-60°C에서 30분 동안 교반한 후, 얼음물을 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 세척하고 마그네슘설페이트(MgSO₄)로 건조한 후 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸아세테이트:*n*-헥산)으로 정제하여 노란 고체의 목적화합물 7 (0.5 g, 1.58 mmol)을 얻었다.

[0182] 수득율: 64.1 %; mp 106-108 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 317 (M^+); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.52-7.63 (m, 2H), 10.07 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 31.91, 56.52, 61.42, 114.52, 116.70, 121.43, 124.16, 125.06, 126.81, 130.52, 131.50, 133.35 (d, $J = 8.0$ Hz), 145.98, 150.47, 159.61 (d, $J = 247.5$ Hz), 163.19, 201.38; Anal. calcd for C₁₇H₁₆FNO₄: C, 64.35; H, 5.08; N, 4.41. Found: C, 64.31; H, 5.10; N, 4.43.

[0183] ***N*-(2-아세틸-3,4-다이메톡시페닐)-3-플루오로벤즈아마이드 (8)**은 화합물 1과 3-플루오로벤조일 클로라이드 (5)

로부터 얻었다.

[0184] 황색 고체; 수득율: 65.0 %; mp 98-99 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 317 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03-7.15 (m, 2H), 7.39-7.71 (m, 4H), 10.18 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 31.74, 56.45, 61.38, 114.30, 114.73 (d , $J = 23$ Hz), 119.04 (d , $J = 21$ Hz), 121.98, 124.13, 126.91, 131.12 (d , $J = 7.5$ Hz), 132.27, 136.89 (d , $J = 6.5$ Hz), 145.90, 150.65, 162.40 (d , $J = 243$ Hz), 164.67, 201.22; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$: C, 64.35; H, 5.08; N, 4.41. Found: C, 64.34; H, 5.06; N, 4.44.

[0185] *N*-(2-아세틸-3,4-디메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아마이드 (9)는 화합물 1과 4-플루오로벤조일 클로라이드 (6)로부터 얻었다.

[0186] 황색 고체; 수득율: 64.7 %; mp 146-147 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 317 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.43 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03-7.14 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.88-7.95 (m, 2H), 10.14 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 31.76, 56.48, 61.38, 114.33, 115.83 (d , $J = 22$ Hz), 121.91, 127.17, 130.65 (d , $J = 9.0$ Hz), 131.06, 132.21, 145.90, 150.53, 164.57 (d , $J = 247$ Hz), 164.94, 201.25; Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$: C, 64.35; H, 5.08; N, 4.41. Found: C, 64.36; H, 5.11; N, 4.40.

[0187] *N*-(2-아세틸-3,4-메틸렌다이옥소(다이옥스)일페닐)-2-플루오로벤즈아마이드 (10)은 화합물 2와 화합물 4로부터 얻었다.

[0188] 황색 고체; 수득율: 90.0 %; mp 165-166 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 301 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.53 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 7.12 (d , $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.85 (d , $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.50 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 32.53, 102.57, 111.92, 112.52, 114.74, 116.94 (d , $J = 22.5$ Hz), 123.55 (d , $J = 12.5$ Hz), 125.41, 130.98, 131.91, 134.04 (d , $J = 8.5$ Hz), 144.46, 149.00, 157.18, 162.22, 199.61; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$: C, 63.79; H, 4.01; N, 4.65. Found: C, 63.75; H, 4.03; N, 4.67.

[0189] *N*-(2-아세틸-3,4-메틸렌다이옥시페닐)-3-플루오로벤즈아마이드 (11)은 화합물 2와 화합물 5로부터 얻었다.

[0190] 황색 고체; 수득율: 95.0 %; mp 170-171 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 301 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.56 (s, 3H), 6.14 (s, 2H), 7.13 (d , $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t , $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.72 (d , $J = 8.6$ Hz, 2H), 11.56 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 32.48, 102.61, 112.48, 112.62, 114.48 (d , $J = 23$ Hz), 114.89, 119.30 (d , $J = 21.5$ Hz), 123.56, 131.52 (d , $J = 8.0$ Hz), 131.96, 137.32, 144.61, 148.88, 162.61 (d , $J = 243.5$ Hz), 163.97, 199.88; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$: C, 63.79; H, 4.01; N, 4.65. Found: C, 63.67; H, 4.00; N, 4.63.

[0191] *N*-(2-아세틸-3,4-메틸렌다이옥시페닐)-4-플루오로벤즈아마이드 (12)는 화합물 2와 화합물 6으로부터 얻었다.

[0192] 황색 고체; 수득율: 84.0 %; mp 185-186 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 301 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 7.12 (d , $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.77 (d , $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 11.58 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 32.55, 102.55, 111.20, 112.61, 114.54,

116.26 (*d*, *J* = 22 Hz), 130.22 (*d*, *J* = 7.0 Hz), 131.47, 132.41, 144.36, 148.97, 162.22, 164.67 (*d*, *J* = 248 Hz), 200.04; Anal. calcd for C₁₆H₁₂FNO₄: C, 63.79; H, 4.01; N, 4.65. Found: C, 63.84; H, 3.98; N, 4.65.

[0193] *N*-(2-아세틸-5-벤질옥시-4-메톡시페닐)-2-플루오로벤즈아마이드 (13)은 화합물 3과 화합물 4로부터 얻었다.

[0194] 황색 고체; 수득율: 89.0 %; mp 142-143 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 393 (M⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.60 (*s*, 3H), 3.82 (*s*, 3H), 5.16 (*s*, 2H), 7.10-7.50 (*m*, 8H), 7.56-7.67 (*m*, 1H), 7.80-7.89 (*m*, 1H), 8.57 (*s*, 1H), 12.45 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 29.08, 56.42, 70.41, 105.31, 115.28, 116.05, 117.08 (*d*, *J* = 22 Hz), 123.27 (*d*, *J* = 12.5 Hz), 125.60, 128.58, 128.95, 131.20, 134.45 (*d*, *J* = 8.5 Hz), 135.77, 136.50, 144.46, 152.98, 157.26, 162.35, 201.78; Anal. calcd for C₂₃H₂₀FNO₄: C, 70.22; H, 5.12; N, 3.56. Found: C, 70.18; H, 5.10; N, 3.55.

[0195] *N*-(2-아세틸-5-벤질옥시-4-메톡시페닐)-3-플루오로벤즈아마이드 (14)는 화합물 3과 화합물 5로부터 얻었다.

[0196] 황색 고체; 수득율: 86.6 %; mp 162-163 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 393 (M⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.62 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 5.15 (*s*, 2H), 7.26-7.52 (*m*, 7H), 7.54-7.78 (*m*, 3H), 8.51 (*s*, 1H), 12.70 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 29.10, 56.42, 70.40, 104.74, 114.45, 115.29, 115.83, 119.59 (*d*, *J* = 21.5 Hz), 123.36, 128.53, 128.95, 131.74 (*d*, *J* = 7.5 Hz), 136.28, 136.45, 137.30 (*d*, *J* = 6.5 Hz), 144.43, 153.26, 162.71 (*d*, *J* = 244 Hz), 163.91, 202.48; Anal. calcd for C₂₃H₂₀FNO₄: C, 70.22; H, 5.12; N, 3.56. Found: C, 70.20; H, 5.14; N, 3.52.

[0197] *N*-(2-아세틸-5-벤질옥시-4-메톡시페닐)-4-플루오로벤즈아마이드 (15)는 화합물 3과 화합물 6으로부터 얻었다.

[0198] 황색 고체; 수득율: 67.1 %; mp 168-169 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 393 (M⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.63 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 5.15 (*s*, 2H), 7.2-7.5 (*m*, 7H), 7.9-8.1 (*m*, 3H), 8.54 (*s*, 1H), 12.69 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 29.11, 56.47, 70.41, 104.73, 115.39, 115.83, 116.27, 116.72, 128.53, 128.94, 130.17 (*d*, *J* = 9.0 Hz), 132.54 (*d*, *J* = 9.5 Hz), 136.48, 136.58, 144.33, 153.33, 164.24, 166.82, 202.48; Anal. calcd for C₂₃H₂₀FNO₄: C, 70.22; H, 5.12; N, 3.56. Found: C, 70.24; H, 5.12; N, 3.59.

[0199] 2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온 (16). 화합물 7 (0.50 g, 1.58 mmol)의 *t*-부틸 알코올 (30 mL) 현탁액에 포타슘 *t*-부톡사이드 (1.0 g, 8.93 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤 존재 하에서 20시간 동안 환류교반한 후, 유기용매를 증발시켰다. 남은 잔류물은 10% 암모니움 클로라이드 용액(30 mL)로 처리하였다. 상기 고체 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 *n*-헥산 및 아세톤으로 세척하였다. 상기 혼합 생성물을 메탄올로 재결정하여 황색 침상형의 화합물 16 (0.27 g, 0.9 mmol)을 얻었다.

[0200] 수득율: 57.1 %; mp 215-217 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 299 (M⁺); IR (KBr): 1628 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.72 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 6.06 (*s*, 1H), 7.3-7.6 (*m*, 5H), 7.60-7.71 (*m*, 1H); Anal. calcd for C₁₇H₁₄FNO₃: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 68.24; H, 4.67; N, 4.71.

[0201] 2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온 (17)은 화합물 8로부터 얻었다.0

- [0202] 황색 고체형; 수득율: 53.1 %; mp 190-192 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 299 (M^+); IR (KBr): 1599 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.64-7.76 (m, 2H); Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 68.17; H, 4.68; N, 4.66.
- [0203] 2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온 (18)은 화합물 9로부터 얻었다.
- [0204] 백색 침상형; 수득율: 54.6 %; mp 227-229 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 299 (M^+); IR (KBr): 1607 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H); Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 68.16; H, 4.68; N, 4.65.
- [0205] 2-(2-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (19)는 화합물 10로부터 얻었다.
- [0206] 황색 고체; 수득율: 47.6 %; mp 282-283 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 283 (M^+); IR (KBr): 1605 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 5.92 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.55-7.70 (m, 2H), 11.71 (s, 1H); Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 67.84; H, 3.56; N, 4.94. Found: C, 67.82; H, 3.53; N, 4.91.
- [0207] 2-(3-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (20)은 화합물 11로부터 얻었다.
- [0208] 백색 고체; 수득율: 44.9 %; mp 286-288 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 283 (M^+); IR (KBr): 1609 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.11 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.55-7.67 (m, 3H), 11.71 (s, 1H); Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 67.84; H, 3.56; N, 4.94. Found: C, 67.90; H, 3.52; N, 4.95.
- [0209] 2-(4-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (21)은 화합물 12로부터 얻었다.
- [0210] 백색 고체; 수득율: 45.9 %; mp 286-288 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 283 (M^+); IR (KBr): 1613 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.10 (s, 3H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 11.46 (s, 1H); Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 67.84; H, 3.56; N, 4.94. Found: C, 67.88; H, 3.51; N, 4.97.
- [0211] 7-벤질옥시-2-(2-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온 (22)은 화합물 13로부터 얻었다.
- [0212] 백색 고체; 수득율: 60.5 %; mp 132-134 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 375 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.20-7.80 (m, 11H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 56.02, 70.40, 101.86, 104.14, 108.80, 116.77 (d, J = 21.5 Hz), 118.86, 123.30 (d, J = 13 Hz), 125.43, 128.50, 128.97, 131.24, 132.56 (d, J = 8.0 Hz), 136.58, 137.08, 144.73, 147.73, 152.52, 159.64 (d, J = 247 Hz), 174.57; Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$: C, 73.59; H, 4.83; N, 3.73. Found: C, 73.55; H, 4.81; N, 3.71.
- [0213] 7-벤질옥시-2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온 (23)은 화합물 14로부터 얻었다.
- [0214] 백색 고체; 수득율: 64.3 %; mp 154-155 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 375 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ

3.83 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 8H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 56.07, 70.45, 102.27, 103.72, 106.03, 114.71 (d , J = 23.5 Hz), 117.56 (d , J = 20.5 Hz), 118.44, 123.95, 128.56, 128.99, 131.50, 136.49, 137.41, 148.02, 148.44, 152.72, 165.13, 173.61; Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$: C, 73.59; H, 4.83; N, 3.73. Found: C, 73.61; H, 4.80; N, 3.72.

[0215] 7-벤질옥시-2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온 (24)는 화합물 15로부터 얻었다.

[0216] 백색 고체; 수득율: 64.4 %; mp 248-249 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 375 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.80 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 9H), 7.80-8.00 (m, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 55.96, 70.36, 101.41, 104.51, 106.61, 116.30 (d , J = 21.5 Hz), 119.27, 128.56, 128.99, 130.05 (d , J = 8.0 Hz), 136.60, 147.39, 148.06, 152.19, 163.63 (d , J = 246.5 Hz), 176.10; Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$: C, 73.59; H, 4.83; N, 3.73. Found: C, 73.56; H, 4.83; N, 3.75.

[0217] 2,3-다이메톡시아세트페논 (26). 질소 가스(N_2) 존재 하에서 다이에틸에테르 (다이에틸 에테르, 12.5 mL)에 용해된 2,3-다이메톡시벤조나이트릴 (25) (5.0 g, 30 mmol)를 교반하면서 메틸마그네슘 브로마이드 (37 % 다이에틸 에테르 용액) (12.5 mL, 37 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, 50% 아세트산 (20 mL)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 다음, 상기 용액에 얼음물을 첨가하고, 다이클로로메탄 (CH_2Cl_2)로 추출한 후, 10 % 소듐카르보네이트 (Na_2CO_3) 및 물로 차례로 세척하였다. 세척된 유기층을 마그네슘설페이트로 건조시키고, 농축하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔(SiO_2), n -헥산:에틸아세테이트 = 4:1)로 정제하여 화합물 26을 얻었다.

[0218] 액체(Liquid); 수득율: 92.5 %; ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.56 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 31.18, 55.98, 61.29, 115.83, 120.80, 123.94, 133.62, 148.63, 153.04, 200.26; Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 66.65; H, 6.71. Found: C, 66.60; H, 6.73.

[0219] 6-아미노-2,3-다이메톡시아세트페논 (1). 화합물 26 (5.0 g, 27.8 mmol)을 -5 ± 1 °C에서 교반하면서, 70 % 질산(HNO_3) (60 mL)을 적가하였다. -5 ± 1 °C에 10분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물에 얼음물을 첨가하고, 다이클로로메탄 (CH_2Cl_2)로 추출한 후, 10 % 소듐카르보네이트 (Na_2CO_3) 및 물로 차례로 세척하였다. 세척된 유기층을 마그네슘설페이트로 건조시키고, 농축하였다. 상기 정제되지 않은 중간체 (27)를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0220] 10 % Pd/C (0.5 g) 존재 하에서 화합물 27 (1.85 g, 8.22 mmol)이 용해된 무수 메탄올(MeOH) (40 mL)을 2시간 동안 25 ± 2 °C에서 수소화하였다. 상기 Pd/C은 여과하여 제거하고, 여과액은 유기용매를 증발시켰다. 상기 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO_2), n -헥산:에틸아세테이트 = 25:1)로 정제하여 화합물 1을 얻었다.

[0221] 액체(Liquid); 수득율: 43.7 %; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.41 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.41 (d , J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d , J = 9.0 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 33.09, 57.58, 61.14, 111.82, 116.82, 121.15, 142.62, 144.22, 149.87, 201.88; Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 61.53; H, 6.71; N, 7.18. Found: C, 61.51; H, 6.74; N, 7.22.

[0222] 2,3-다이하이드록시아세트페논 (30). 1,2-다이하이드록시벤젠 (28) (2.0 g, 18.2 mmol)을 용해시킨 아세트산

(1.3g, 21.7 mmol) 용액에 보론 트라이플루라이드 다이에틸 에테르 (98 % 다이에틸 에테르 용액, 2 mL). 상기 혼합물을 전자파 조사(300 W) 하에서 1.5 분 동안 반응을 수행하고, 25 °C로 냉각시켰다. 반응 후 혼합물을 다이클로로메탄 (10 mL) 및 물(H₂O) (약 20 mL)에 용해시켰다. 상기 유기층을 10 % 소듐카르보네이트 (Na₂CO₃) 및 물로 차례로 세척하고, 마그네슘설페이트로 건조시킨 후, 농축하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO₂), 다이클로로메탄)로 정제하여 화합물 **30**을 얻었다.

[0223] 황색 고체; 수득율: 10.4 %; mp 76-77 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.58 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 26.73, 118.79, 119.52, 120.39, 121.44, 145.40, 149.50, 205.08; Anal. calcd for C₈H₈O₃: C, 63.15; H, 5.30. Found: C, 63.10; H, 5.33.

[0224] **2,3-메틸렌다이옥시아세토펜 (31)**. 포타슘카르보네이트(K₂CO₃) (1.24 g, 9.0 mmol)를 용해시킨 다이메틸포름아마이드(DMF) (10 mL) 용액에 다이아이오도메탄 (2.4 g, 9.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 100-110 °C로 승온시킨 후, 화합물 **15** (1.0 g, 6.6 mmol)를 용해시킨 다이메틸포름아마이드(DMF) (5 mL) 용액을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 110 °C에서 1시간 동안 교반하고, 얼음물을 첨가한 다음, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상기 추출물을 소금물로 세척하고, 마그네슘설페이트로 건조시킨 후 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO₂), *n*-헥산:에틸아세테이트 = 4:1)로 정제하여 화합물 **31**을 얻었다.

[0225] 백색 고체; 수득율: 61.0 %; mp 89-91 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.58 (s, 3H), 6.07 (s, 2H), 6.87 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 30.29, 101.58, 112.51, 120.27, 121.25, 121.43, 148.00, 148.60, 195.58; Anal. calcd for C₉H₈O₃: C, 65.85; H, 4.91. Found: C, 65.75; H, 4.93.

[0226] **6-아미노-2,3-메틸렌다이옥시아세토펜 (2)**. 화합물 **31** (0.63 g, 3.7 mmol)을 화합물 **1**의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 **2**를 얻었다.

[0227] 황색 고체; 수득율: 48.2 %; mp 102-104 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.44 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 32.63, 101.08, 105.44, 107.71, 115.75, 136.77, 146.80, 148.78, 198.02; Anal. calcd for C₉H₉NO₃: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82. Found: C, 60.31; H, 5.09; N, 7.83.

[0228] **4-벤질옥시-3-메톡시아세토펜 (35)**. 아세토펜(acetovanillone) (**33**) (4.70 g, 28.3 mmol)을 용해시킨 아세토나이트릴(MeCN) (60 mL) 용액에 포타슘카르보네이트(K₂CO₃) (8.05 g, 58.3 mmol) 및 포타슘아이오다이드(KI) (0.20 g, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 질소 가스(N₂) 존재 하에서 상기 혼합물을 교반하면서, 벤질브로마이드(**34**) (4.0 mL, 34 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 환류교반하고 25 °C로 냉각시킨 후, 생성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 상기 여과물의 유기용매는 증발시키고 남은 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO₂), *n*-헥산:다이클로로메탄 = 1:2)로 정제하여 화합물 **30**을 얻었다.

[0229] 백색 고체; 수득율: 70.3 %; mp 87-88 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.55 (m, 7H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 26.19, 56.05, 70.79, 110.53, 112.13, 123.07, 127.18, 128.10, 128.68, 130.72, 136.28, 149.49, 152.41, 196.80; Anal. calcd for C₁₆H₁₆O₃: C, 74.98; H, 6.29. Found: C, 75.02; H, 6.25.

- [0230] **4-벤질옥시-3-메톡시-6-나이트로아세트페논 (36)**. 화합물 **35** (1.24 g, 4.83 mmol)을 용해시킨 아세트산 (15 mL) 용액에 0 ± 1 °C에서 *f*. 질산(HNO_3) (1.5 mL, 36 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 25 °C에서 교반시키고, 얼음물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 물로 세척하였다. 상기 혼합 침전물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO_2), *n*-헥산:에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **36**을 얻었다.
- [0231] 황색 고체; 수득율: 68.8 %; mp 142-143 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.46 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.64 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 30.41, 56.67, 71.39, 108.78, 127.56, 128.56, 128.84, 133.08, 135.19, 138.21, 148.54, 154.53, 200.13; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 63.78; H, 5.02; N, 4.65. Found: C, 63.82; H, 5.00; N, 4.63.
- [0232] **2-아미노-4-벤질옥시-5-메톡시아세트페논 (3)**. 화합물 **36** (1.0 g, 3.32 mmol)을 용해시킨 무수 에탄올 (100 mL) 용액에 염화주석 2수화물(Tin chloride dihydrate) (3.7 g, 16.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류교반한 후, 25 °C으로 냉각시키고, 5 % 소듐바이카르보네이트(NaHCO_3) 수용액을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 물로 세척한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고 마그네슘설페이트로 건조시킨 후, 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO_2), *n*-헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 **7c**를 얻었다.
- [0233] 황색 고체; 수득율: 72.2 %; mp 135-137 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 2.39 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): δ 28.21, 56.94, 69.87, 100.05, 109.70, 115.40, 128.34, 128.49, 128.93, 136.83, 139.45, 148.74, 154.64, 198.06; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.82; H, 6.30; N, 5.20.
- [0234] **2-(2-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (37)**. 화합물 **16** (0.2 g, 0.67 mmol)을 용해시킨 다이클로로메탄(CH_2Cl_2) (3 mL)에 5 mL의 보론트라이클로라이드(BCl_3) (1 M 다이클로로메탄 용액)를 0 ± 1 °C에서 적하였다. 상기 혼합물을 25 ± 1 °C에서 2시간 동안 교반하고, 얼음물을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물로 세척하고 마그네슘설페이트로 건조시키며, 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO_2), 클로로포름:메탄올 = 15:1)로 정제하고, 메탄올로 재결정하여 화합물 **37**을 얻었다.
- [0235] 황색 고체; 수득율: 24.1 %; mp 268-270 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 285 (M^+); IR (KBr): 1604.77 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 3.78 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.54-7.72 (m, 2H), 12.25 (s, 1H), 14.54 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): δ 55.80, 106.22, 106.43, 112.88, 116.36 (d, J = 23 Hz), 120.81, 121.96 (d, J = 13.5 Hz), 125.04, 130.85, 132.67 (d, J = 8.6 Hz), 135.09, 141.02, 146.27, 149.29, 158.92 (d, J = 247.7 Hz), 181.97; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.32; H, 4.26; N, 4.89.
- [0236] **2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (38)**은 화합물 **17** 및 보론 트라이클로라이드(BCl_3)로부터 얻었다.
- [0237] 황색 고체; 수득율: 26.7 %; mp 274-276 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 285 (M^+); IR (KBr): 1606.70 (C=O) cm^{-1} ;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.77 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.51-7.76 (m, 3H), 12.09 (s, 1H), 14.56 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 57.19, 104.82, 106.97, 113.39, 115.09 (d, *J* = 23 Hz), 118.06 (d, *J* = 21 Hz), 121.07, 124.32, 131.64 (d, *J* = 9.0 Hz), 135.61, 136.16 (d, *J* = 8.0 Hz), 141.49, 149.64, 150.12, 162.64 (d, *J* = 242.5 Hz), 182.69; Anal. calcd for C₁₆H₁₂FNO₃: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.35; H, 4.24; N, 4.92.

[0238] 2-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (39)는 화합물 18 및 보론 트리클로라이드(BCl₃)로부터 얻었다.

[0239] 황색 고체; 수득율: 23.0 %; mp 307-309 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 285 (M⁺); IR (KBr): 1610.56 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.76 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 2H), 12.01 (s, 1H), 14.60 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 57.19, 104.53, 106.84, 113.23, 116.47 (d, *J* = 22 Hz), 120.99, 130.55 (d, *J* = 9.0 Hz), 135.62, 141.45, 149.69, 150.64, 164.02 (d, *J* = 247 Hz), 182.59; Anal. calcd for C₁₆H₁₂FNO₃: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.92.

[0240] 2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온 (40). 화합물 19 (0.1 g, 0.35 mmol)을 용해시킨 무수 메탄올 (30 mL)을 25±1 °C, 10 % Pd/C (0.2 g) 존재 하에서 40시간 동안 수소화하였다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고, 여과물을 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO₂), 에틸아세테이트:메탄올 = 30:1)로 정제하고, 메탄올로 재결정하여 화합물 40을 얻었다.

[0241] 백색 고체; 수득율: 13.7 %; mp 152-154 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 271 (M⁺); IR (KBr): 1622.13 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 6.03 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.70 (m, 6H), 9.72 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 107.67, 108.57, 116.75 (d, *J* = 21.5 Hz), 120.54, 122.67, 123.36, 125.42, 126.70, 131.22, 132.49, 134.35, 144.30, 154.29, 159.43 (d, *J* = 248.5 Hz), 176.82; Anal. calcd for C₁₅H₁₀FNO₃: C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16. Found: C, 66.38; H, 3.70; N, 5.15.

[0242] 2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온 (41)은 화합물 20로부터 얻었다.

[0243] 백색 고체; 수득율: 15.0 %; mp 307-308 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 271 (M⁺); IR (KBr): 1608.63 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 6.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.80 (m, 4H), 9.72 (s, 1H), 11.60 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 106.38, 107.57, 114.65 (d, *J* = 23 Hz), 117.38 (d, *J* = 21.5 Hz), 120.91, 122.62, 123.91, 126.81, 131.52 (d, *J* = 8.5 Hz), 134.45, 137.17, 147.66, 154.36, 162.70 (d, *J* = 242 Hz), 176.82; Anal. calcd for C₁₅H₁₀FNO₃: C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16. Found: C, 66.43; H, 3.74; N, 5.13.

[0244] 2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온 (42)는 화합물 21로부터 얻었다.

[0245] 백색 고체; 수득율: 13.9 %; mp 332-334 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 271 (M⁺); IR (KBr): 1614.42 (C=O) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 6.18 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.59 (d,

$J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79-7.86 (*m*, 2H), 9.70 (*s*, 1H), 11.59 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 106.24, 107.68, 116.39 (*d*, $J = 21.5$ Hz), 120.71, 122.48, 126.73, 130.19 (*d*, $J = 8.5$ Hz), 131.38, 134.42, 148.24, 154.20, 163.70 (*d*, $J = 247.5$ Hz), 176.81; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 66.42; H, 3.72; N, 5.16. Found: C, 66.47; H, 3.69; N, 5.14.

[0246] 2-(2-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (43). 화합물 22 (0.3 g, 0.80 mmol)를 화합물 40의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 43을 얻었다.

[0247] 백색 고체; 수득율: 61.3 %; mp 277-279 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 285 (M^+); IR (KBr): 1622.13 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.82 (*s*, 3H), 6.04 (*s*, 1H), 7.01 (*s*, 1H), 7.32-7.50 (*m*, 3H), 7.50-7.67 (*m*, 2H), 10.22 (*s*, 1H), 11.68 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 55.52, 102.72, 105.37, 108.20, 116.28 (*d*, $J = 22.5$ Hz), 118.07, 122.94, 124.92, 130.75, 131.99 (*d*, $J = 7.95$ Hz), 136.45, 143.61, 146.58, 151.59, 158.98 (*d*, $J = 246.9$ Hz), 175.30; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.37; H, 4.26; N, 4.90.

[0248] 2-(3-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (44)는 화합물 23으로부터 얻었다.

[0249] 백색 고체; 수득율: 44.8 %; mp 326-328 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 285 (M^+); IR (KBr): 1606.70 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.81 (*s*, 3H), 6.24 (*s*, 1H), 7.12 (*s*, 1H), 7.27-7.42 (*m*, 2H), 7.47-7.70 (*m*, 3H), 10.20 (*s*, 1H), 11.44 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 55.92, 103.35, 104.70, 106.67, 114.59 (*d*, $J = 23$ Hz), 117.26 (*d*, $J = 21$ Hz), 118.85, 123.85, 131.47 (*d*, $J = 8.0$ Hz), 136.85, 137.16, 146.94, 147.33, 151.93, 162.69 (*d*, $J = 242.5$ Hz), 176.37; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.32; H, 4.22; N, 4.93.

[0250] 2-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온 (45)은 화합물 24로부터 얻었다.

[0251] 백색 고체; 수득율: 42.5 %; mp 352-354 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 285 (M^+); IR (KBr): 1610.56 (C=O) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.80 (*s*, 3H), 6.19 (*s*, 1H), 7.11 (*s*, 1H), 7.20-7.50 (*m*, 3H), 7.70-7.90 (*m*, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 55.89, 103.50, 104.55, 106.18, 116.30 (*d*, $J = 21.5$ Hz), 118.41, 130.03 (*d*, $J = 8.5$ Hz), 131.57, 137.22, 147.00, 148.01, 152.21, 163.58 (*d*, $J = 246$ Hz), 175.93; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$: C, 67.36; H, 4.24; N, 4.91. Found: C, 67.39; H, 4.20; N, 4.89.

[0252] 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이벤질 포스페이트) (48).

[0253] 방법 A: 화합물 38 (0.12 g, 0.42 mmol)을 용해시킨 무수 테트라하이드로퓨란(THF) (20 mL) 용액에 소듐하이드라이드(NaH) (96 mg, 4 mmol)를 0 ± 1 °C에서 첨가하였다. 그 후, 1시간 동안 교반하고, 테트라벤질 포스페이트 (46) (430 mg, 0.8 mmol)을 첨가하여 25분 동안 교반을 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 다이클로로메탄으로 세척하였다. 상기 여과물을 30 °C 이하에서 감압농축하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO_2), *n*-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 48을 얻었다.

[0254] Liquid; 수득율: 95.0 %;

[0255] 방법 B: 화합물 38 (1.85 g, 6.5 mmol)을 용해시킨 아세트나이트릴 (50 mL) 용액에 카본 테트라클로라이드(CCl_4) (10 eq.)를 -10 °C에서 첨가하였다. N,N-다이이소프로필에틸아민 (DIPEA)(4.2 eq.)를 첨가한 다음, N,N-

다이메틸아미노피리딘 (DMAP)(0.2 eq.)을 첨가하였다. 1분 후, 다이벤질포스페이트 (47)을 적가하였다. 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 반응이 종료된 것이 확인되면, 0.5 M 모노 포타슘 포스페이트(KH₂PO₄) 수용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온을 승온하여 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 물로 세척하고, 마그네슘술페이트로 건조시킨 후, 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:n-헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 48을 얻었다.

[0256] 액체(Liquid); 수득율: 96.0 %; MS (EI, 70 eV): m/z 805 (M^+); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.87 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.20-7.36 (m, 21H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.72-7.84 (m, 4H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 57.27, 69.63, 69.74, 70.12, 70.23, 110.20, 113.57, 114.03, 116.23, 116.92, 117.35, 119.48, 123.28, 128.10, 128.38, 128.70, 128.79, 128.85, 128.95, 131.35, 131.51, 135.79, 135.94, 136.32, 136.47, 140.41, 140.56, 145.39, 149.74, 149.82, 153.44, 153.57, 153.92, 160.71, 165.56; Anal. (C₄₄H₃₈FN₉P₂) C, H, N.

[0257] 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이하이드로젠 포스페이트) (49). 무수 메탄올 (10 mL)에 현탁된 화합물 48 (153 mg, 0.19 mmol)을 25 °C, 10 % Pd/C (80 mg) 존재 하에서 수소화하였다. 상기 촉매 및 침전물을 여과하고, 여과물을 10 % 소듐바이카르보네이트(NaHCO₃) 수용액에 용해시킨 다음, 재여과하였다. 상기 여과액을 염산 수용액으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 아세톤으로 세척하여 화합물 49를 얻었다.

[0258] 황색 고체; 수득율: 87 %; mp > 300 °C; MS (ESI): m/z 444 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz): δ 3.85 (s, 3H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.68 (m, 4H), 7.72-7.92 (m, 2H); Anal. (C₁₆H₁₄FN₉O₉P₂) C, H, N.

[0259] 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이소듐 포스페이트) (50). 소듐바이카르보네이트(NaHCO₃) (0.67 g, 8.0 mmol)를 용해시킨 증류수(H₂O) (20 mL)에 화합물 49 (0.89 g, 2.0 mmol)를 0±1 °C에서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물로부터 얼음탕(ice bath)을 제거하여 25 °C에서 10분 동안 교반하고, 셀라이트(celite)로 여과된 고체가 용해되지 않을 때까지 여과하였다. 상기 여과액 (15 mL)에 아세톤 (60 mL)을 첨가하고, 얼음탕(ice bath) 상태로 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과하여 수집된 침전물을 얼음으로 냉각된 아세톤 (10 mL × 5)로 세척하였다. 상기 고체를 감압 건조시켜 화합물 50을 얻었다.

[0260] 백색 고체; 수득율: 52.3%; mp > 300 °C; MS(ESI): m/z 534 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz): δ 3.81 (s, 3H), 7.10 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 4H); Anal. (C₁₆H₁₀FNNa₄O₉P₂) C, H, N.

[0261] 다이벤질 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트 (51). 화합물 48 (2.42 mg, 3.0 mmol)의 무수 메탄올 (10 mL)에 현탁액을 25 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 30 °C 이하의 에서 감압농축하였다. 상기 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔(SiO₂), n-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 51을 얻었다.

[0262] 황색 고체; 수득율: 80.0 %; mp 136-138 °C; MS (ESI): m/z 544.5 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.75 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 11H), 7.50-7.78 (m, 6H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 57.19, 69.32, 69.44, 108.51, 114.46, 114.93, 116.74, 117.38, 119.24, 123.92, 128.04, 128.51, 128.82, 131.49, 131.65, 136.74, 137.07, 137.23, 147.00, 160.29, 176.88; Anal. (C₃₀H₂₅FN₆O₆P) C, H, N.

[0263] 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 다이하이드로젠 포스페이트 (52). 화합물 51

(0.25 g, 0.46 mmol)을 화합물 49의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 52를 얻었다.

[0264] 황색 고체; 수득율: 63.7 %; mp 179-181 °C; MS(ESI): m/z 366 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (D₂O + NaOD, 200 MHz): δ 3.76 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.60 (m, 5H); Anal. (C₁₆H₁₃FN₂O₆P) C, H, N.

[0265] 소듐 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트 (53). 화합물 52 (0.73 g, 2.0 mmol)를 화합물 50의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 53을 얻었다.

[0266] 황색 고체; 수득율: 48.0 %; mp > 300 °C; MS(ESI): m/z 410 ($M + H$)⁺; ¹H-NMR (D₂O, 200 MHz): δ 3.72 (s, 3H), 6.54 (s, 3H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.55 (m, 5H); Anal. (C₁₆H₁₁FN₂Na₂O₆P) C, H, N.

[0267] I-2. 항암 활성

[0268] 화합물들의 생체 외(in vitro) 실험

[0269] MTT (3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-2,5-다이페닐테트라아졸리움 브로마이드) 분석.^{21, 22} HL-60, HCT-116, Hep 3B, H460, Detroit 551 및 HT29/FuR 세포주를 지시기간 동안 시험 화합물로 처리하였다. 처리 후에 세포를 PBS로 1회 세척하고, 2시간 동안 MTT (Sigma, St. Louis, MO, USA)로 배양하였다. 포르마잔 침전물(formazan precipitate)을 다이메틸설폭사이드(DMSO) 150 µL 내에 용해시키고, 흡수율(absorbance)을 570 nm에서 ELISA 관독기로 측정하였다.

[0270] 결과

[0271] 5,6-(6,7-) 이치환된 2-(플루오로페닐)퀴놀린-4-온 (16-21, 37-45) 및 CHM-2133의 세포독성은 HL-60, HCT-116, Hep3B, H-460 및 Detroit 551 정상 인간 세포주를 통하여 선별하여(screen), 그 결과, 표 1에 나타났다. 3-플루오로 유도체(17)는 양성 대조군인 CHM-2133에 비하여 상대적으로는 약하지만, 5,6-다이메톡시 유도체 (16-18) 중에서 가장 강한 세포독성이 있는 것으로 나타났다. 한편, 퀴놀린 고리 5,6-위치에 결합된 메틸렌다이옥시를 포함하는 화합물 19 및 20은 CHM-2133에 비하여 비교적 약하지만, 상당한 세포독성을 나타냈다. 다음으로, 5-하이드록시-6-메톡시 유도체 (37-39)는 상당한 세포독성을 나타내며, 2-페닐 군의 2'-, 또는 3'-플루오로치환체를 포함하는 화합물 37 및 38은 큰 세포독성을 나타내었지만, Detroit 551 정상 인간 세포주에 대해서는 CHM-2133보다 낮은 세포독성을 나타냈다. 동일한 경향으로, 5,6-다이하이드록시 (40-42) 및 7-하이드록시-6-메톡시 (43-45) 유도체 중에서 2'-플루오로 (40, 43) 및 3'-플루오로 (41, 43) 치환체를 포함하는 유도체는 큰 세포독성을 나타냈다. 전체적으로, 4'-플루오로페닐 유도체 (18, 21, 39, 42 및 45)의 세포독성은 2'-플루오로페닐 유도체 (16, 19, 37, 40 및 43) 및 3'-플루오로페닐 유도체 (17, 20, 38, 41 및 44)에 비하여 낮은 것을 알 수 있다. 이들 중, 화합물 37 및 38은 가장 유망한 항암제로 생각된다. Detroit 551 정상 인간 세포주에 대한 유의할 만한 세포독성을 나타내는 시험 화합물은 없었다. 하기 표 1에 구조 및 CHM-2133 및 목적 화합물 16-45의 구조 및 세포독성을 나타냈다.

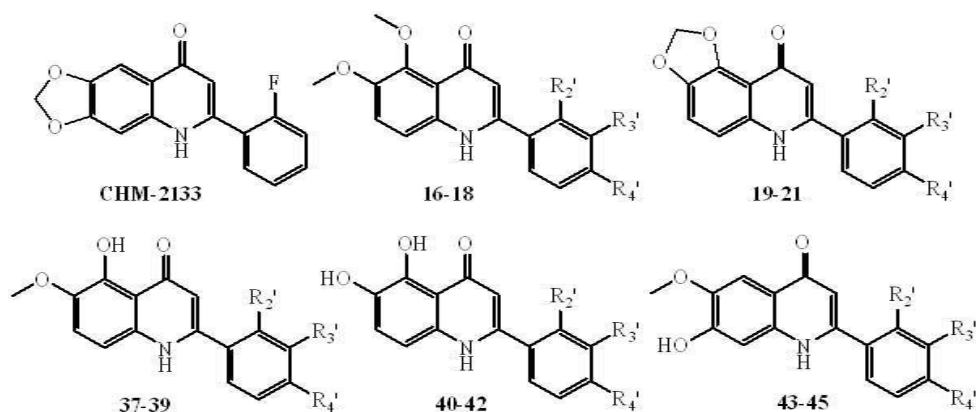


표 1

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ ^a (μM)					
				HL-60	HCT116	Hep3B	H460	Detroit 551	HT26/5FuR
DHM-2133	-	-	-	0.08	0.15	0.13	0.14	8.2	-
16	F	H	H	3.7	>20	>20	>20	>20	2.03
17	H	F	H	1.3	1.2	2.6	3.5	100	1.96
18	H	H	F	2.0	>20	>20	>20	>20	2.02
19	F	H	H	1.0	2.1	1.9	4.5	>10	0.69
20	H	F	H	0.7	2.5	2.4	3.2	>5	0.82
21	H	H	F	>10	>10	>10	>10	>10	0.53
37	F	H	H	0.067	0.05	0.05	0.11	10	0.20
38	H	F	H	0.039	0.073	0.078	0.088	>50	0.26
39	H	H	F	1.8	2.4	11.0	8.8	>25	0.33
40	F	H	H	0.5	0.6	3.9	4.1	>100	1.63
41	H	F	H	0.3	8.2	6.9	6.1	>100	0.53
42	H	H	F	38.6	>100	100	100	>100	NA ^b
43	F	H	H	1.3	5.8	5.3	4.4	29.7	0.29
44	H	F	H	0.9	1.1	5.3	4.8	10	0.30
45	H	H	F	38.2	>100	>100	>100	>100	0.37

인간 종양 세포는 48시간 동안 다른 농도의 시료로 처리되었다.

^a 측정값은 IC₅₀ (μM, 50 % 증식-억제 효과의 농도)를 나타낸다.

^b NA = 분석하지 않음.

생체 내(*in vivo*)의 항암 활성 분석

Hep-3B 종양 세포주(cell line)를 미국 타입 배양 컬렉션(American Type Culture Collection) (ATCCTM HB-8064, 인간 난소 종양 세포)으로부터 구입하였다. 사용된 배양기(culture medium)는 90 % DMEM; 10% 소태아혈청(Fetal Bovine Serum) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(penicillin-streptomycin)을 포함한다. 상기 종양 세포는 37 °C에서 5 % 이산화탄소(CO₂)를 포함하는 대기 중에서 배양되었다.

본 실험에서 Balb/c 누드 마우스는 수컷, 4-6 주령, 18-20 g의 체중을 가진 마우스를 사용하였으며, 상기 마우스는 국제 동물 센터(National Animal Center)로부터 제공받았다. 모든 동물은 실험이 진행되는 동안 무특이병원체(Specific Pathogen-Free, SPF) 조건 하에서 마우스향온흡수 사육선반(Individually Ventilated Cages

Racks, IVC Racks, 36 Mini Isolator system)에 수용되었다.

[0280] 각 케이지(cage) (길이 26.7 cm × 너비 20.7 cm × 높이 14.0 cm)는 멸균소독기로 소독하고, 8 마리 마우스를 수용하였다. 그 후, 12시간 낮/밤 주기(light/night cycle)로 온도(20-24 °C) 및 습도 (40 %-70 %)가 조절된 위생적인 환경에서 상기 마우스를 유지시켜 주었다. 상기 동물은 소독된 실험실 음식 및 소독된 증류수를 마음대로 먹도록 하였다. 이러한 작업의 모든 방향(aspect)은 즉, 동물의 수용, 처분(disposal)은 실험용 동물의 사용 및 유지를 위한 가이드 (the Guide for the Care 및 Use of Laboratory Animals) (National Academy Press, Washington, D. C., 1996)를 따라 수행되었다.

[0281] 수컷 Bal b/c 누드 마우스에서의 인간 난소암 세포주(Hep-3B, ATCC HB-8064)의 이종이식(xenograft) 종양모델에, 7.5, 15 및 30 mg/kg(정맥 내 또는 경구) 용량의 화합물 50을 경구 또는 정맥 내로 주 5일씩, 4주간 지속적으로 투여하고, 28일째 되는 날에 투여를 중단하였다. 7.5, 15 및 30 mg/kg(정맥 내 또는 경구) 용량의 상기 화합물 53은 주 5일씩, 4주간 지속적으로 투여하였고, 28일째 되는 날 투여를 중단하였다. 상기 이식된 종양의 크기, 체중은 28일 동안 관찰되고 기록되었다. 0.1 mL에 2×10^6 의 세포가 존재하는 인간 난소 종양 세포(HEP-3B, ATCC HB-8064)를 마우스의 오른쪽 옆구리(flank)에 피하주사하였다. 상기 종양 세포의 부피가 100 mm^3 이상 ($>100 \text{ mm}^3$) 성장하면(0 일째 날 추정), 종양을 가진 동물을 실험을 위하여 몇 군(각 군당 8 마리)으로 분류하였다.

[0282] 체중 및 종양의 크기는 28일의 실험기간 동안 매 7일째 되는 날 측정하고 기록하였다. 종양의 부피(mm^3)는 길이 × (너비)² × 0.5 mm^3 의 공식에 따라 평가되었다. 종양 성장 억제는 $T/C = (T_n - T_0)/(C_n - C_0) \times 100 \%$ (T_0 : 0일째의 치료군의 종양 부피; T_n : n일째의 치료군의 종양 부피; C_0 : 0일째의 대조군의 종양 부피; C_n : n일째의 대조군의 종양 부피) 공식에 따라 T/C(치료/대조)로 계산되었다.

[0283] 결과

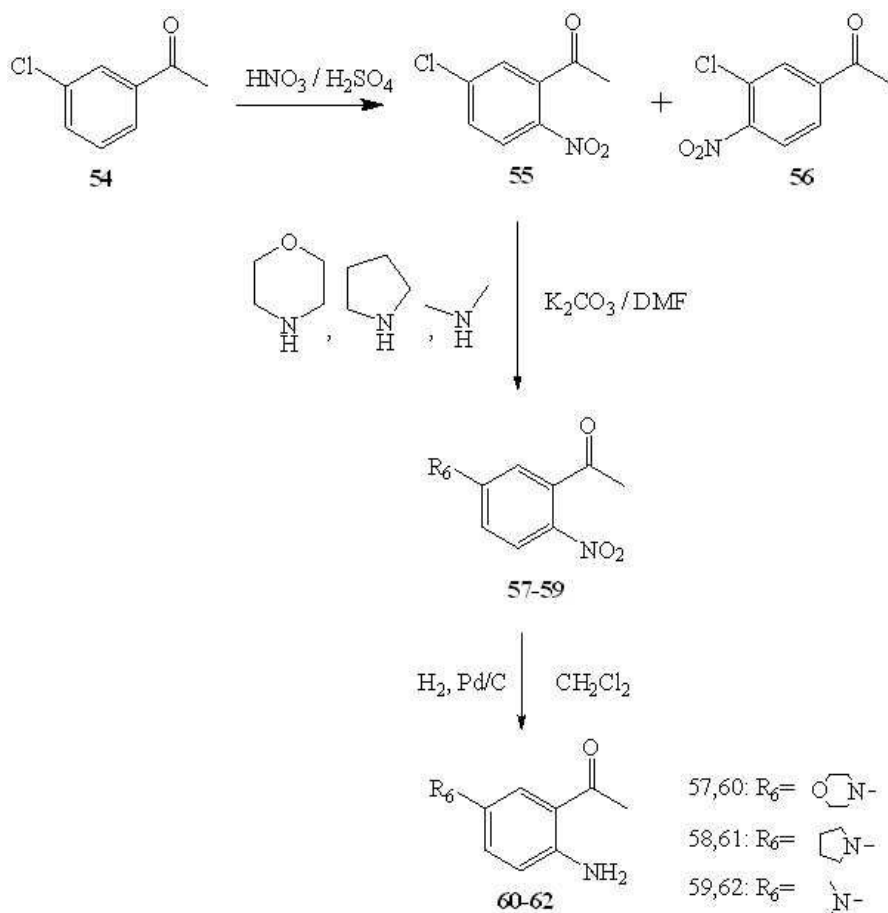
[0284] **화합물 50 및 53의 생체 내 항암 활성.** 화합물 38의 수용성 다이포스페이트는 경구 및 정맥 내로 투여된 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 모델에서 평가되었다. 도 4(A-F)의 결과는 화합물 50의 항암 활성이 복용량 및 시간 의존적인 것을 나타내며, 7.5 mg/kg (정맥 내 또는 경구, 1일 2회)의 항암 활성이 독소루비신(doxorubicin, 5 mg/kg, 정맥 내, 1일 4회)에 비하여 우수한 것으로 나타났다. 항암 평가 중, 실험군 또는 대조군 마우스에서 유의할 만한 체중변화는 관찰되지 않았다(도 4C 및 4F). 동시에, 화합물 38의 모노포스페이트 유도체 (53)은 항암 활성은 7.5, 15, 30 mg/kg/일로 경구투여된 동일한 동물모델에서 평가되었다. 도 5A 결과에서 보이는 바와 같이, 화합물 53은 복용량 및 시간 의존적으로 HEP 3B 종양 증식억제를 유도하였다. 독소루비신(doxorubicin)을 10 mg/kg/일로 경구 투여한 후에 나타나는, 촉진된 유의한 종양증식 억제 효과가 화합물 53을 7.5 mg/kg/일로 경구 투여한 이후에도 관찰되었다. 30 mg/kg/일로 경구 투여한 이후에는 거의 완전한 종양 억제가 관찰되었다. 항암 평가를 진행하는 과정에서 실험군 또는 대조군의 마우스 모두 유의할 만한 체중변화는 관찰되지 않았다. 유사하게, 정맥 내 투여에 의한 복용량 및 시간의존적 항암 실험 결과는 도 5B에 나타냈는데, 경구 투여와 비슷하였고, 전반적으로 다소 향상된 항암 효과를 나타냈다.

[0285] II. B 시리즈

[0286] 화학적 합성

[0287] 중간체인 5-알킬아미노-2-아미노아세트페논 (60-62)은 종래에 공지되어 있는 방법에 따라 제조되었다. 반응식 6에 나타난 바와 같이, 먼저 출발물질인 3-클로로아세트페논 (54)은 질산(HNO_3)/황산(H_2SO_4)으로 나이트로화를 수행하여 5-클로로-2-나이트로아세트페논 (55) 및 5-클로로-4-나이트로아세트페논 (56)을 제조하였다. 화합물 55는 다양한 알킬아민들과 각각 반응하여 대응되는 5-알킬아미노-2-나이트로아세트페논 (57-59)을 제조하였다. 화합물 57-59의 촉매 수소화반응은 대응되는 5-알킬아미노-2-아미노아세트페논 (60-62)를 제조하였다. L. Li, K. K. Wang, S. C. Kuo, T. S. Wu, D. Lednicer, C. M. Lin, E. Hamel 및 K. H. Lee, J. Med. Chem., 37, 1126-35. (1994)는 본 발명에서 참고문헌으로 전체가 통합된다.

[0288] [반응식 6]



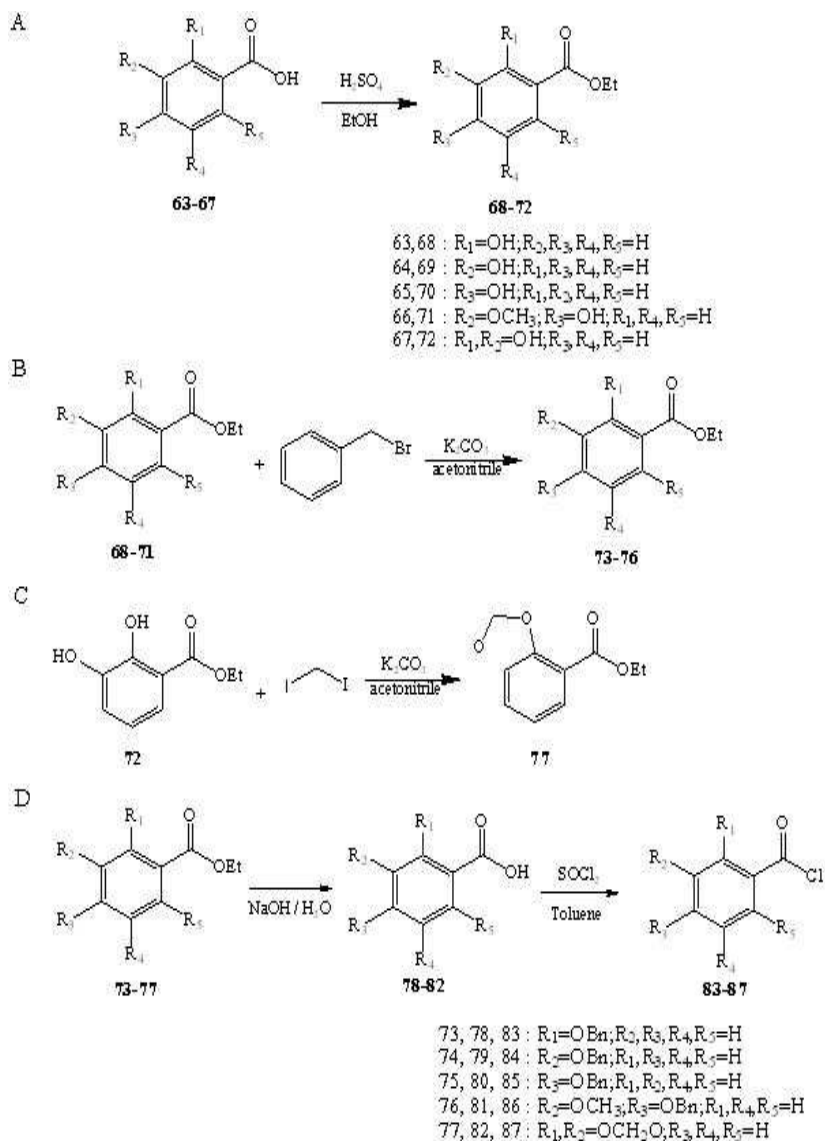
[0289]

[0290] 다른 중간체인 치환된 벤조일 클로라이드 (83-91)의 합성은 반응식 7 및 반응식 8에 나타났다. 치환된 벤조산 (63-67)의 에스테르화 반응을 통하여 대응하는 에스테르 (68-72)를 제조하였다. 화합물 68-71은 대응하는 벤질 옥시 유도체 (73-76)를 제조하기 위하여 벤질 브로마이드로 처리되었다. 반면, 화합물 72는 에틸 5,6-메틸렌다이옥소벤조에이트 (77)을 얻기 위하여 다이아이오도메탄이 처리되었다. 화합물 73-77을 대응하는 산 (78-82)를 제조하기 위하여 소듐하이드록사이드(NaOH)로 가수분해(hydrolyze)하면, 대응하는 산 염화물 (83-87)을 얻기 위하여 티오닐클로라이드(SOCl₂)와 반응시켰다.

[0291] 마지막으로, 반응식 8에 나타난 바와 같이, 5-알킬아미노-2-아미노아세트페논 (60-62)는 치환된 벤조일 클로라이드 (83-91)과 개별적으로 반응하여 대응하는 아마이드 (92-112)를 제조하고, 연속적으로 소듐하이드록사이드(NaOH) 존재 하에서, 다이옥산에서 고리화하여 대응하는 목적 화합물 (113-133)을 얻었다.

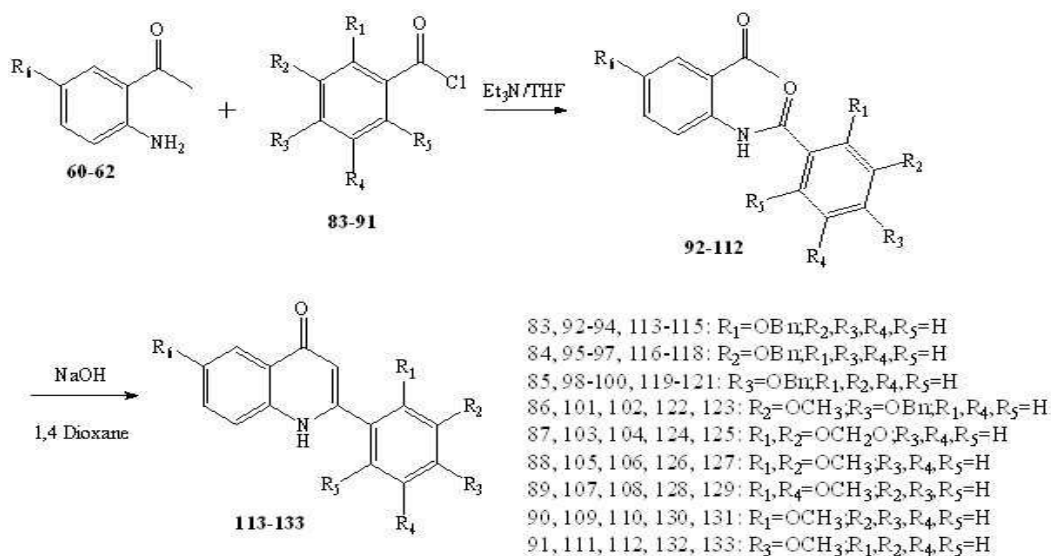
[0292] 상기 화합물 138은 반응식 10의 합성 방법에 따라 화합물 147로 유도되었다. 나타난 바와 같이, 먼저 화합물 138은 테트라하이드로퓨란(THF)에서 소듐하이드라이드(NaH) 존재 하에서, 테트라벤질피로포스페이트 46과 반응시켜, 별도의 정제없이 비스(다이벤질포스페이트) (145)을 제조하고, 연속적으로 메탄올에 용해시켜 25 °C에서 교반하여 모노포스페이트 (146)을 제조하였다. 상기 화합물 146의 구조는 1H-NMR 스펙트럼에서, 3-위치에 결합된 양성자(H⁺)의 화학적 이동(chemical shift) (δ 6.39)으로 확인하였다. 그 후, 화합물 146은 안정한 모노포스포릭 산(monophosphoric acid) (147)을 얻기 위하여 촉매로 탈벤질화하였다.

[0293] [반응식 7]



[0294]

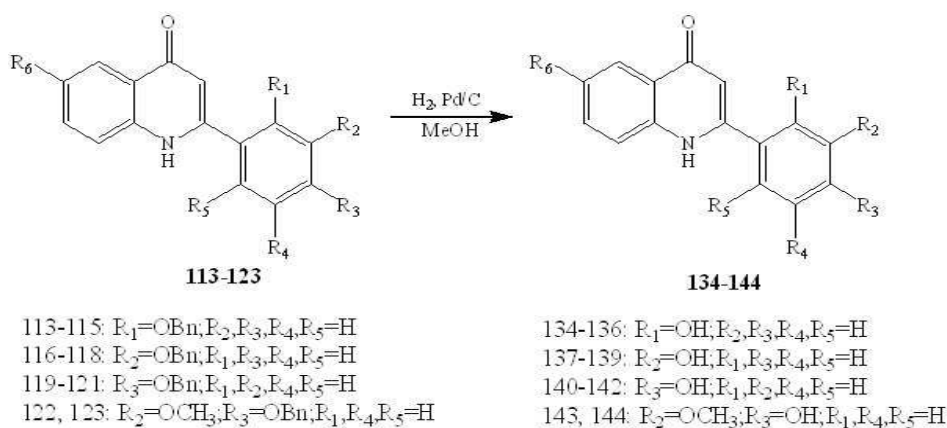
[0295] [반응식 8]



60, 92, 95, 98, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 116, 119, 122, 124, 126, 128, 130, 132: $R_6 = \text{O}-\text{N}-$
 61, 93, 96, 99, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 117, 120, 123, 125, 127, 129, 131, 133: $R_6 = \text{N}-$
 62, 94, 97, 100, 115, 118, 121: $R_6 = \text{N}-$

[0296]

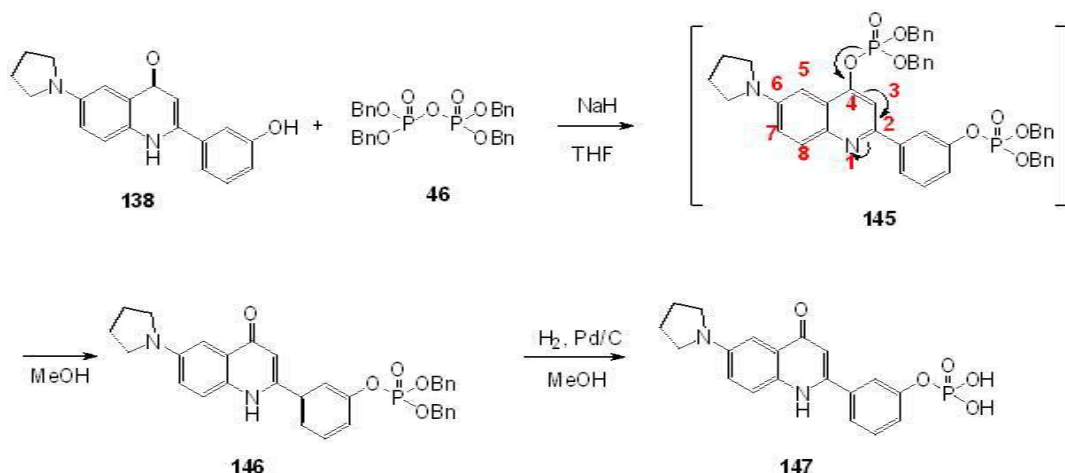
[0297] [반응식 9]



113, 116, 119, 122, 134, 137, 140, 143: $R_6 = \text{O}-\text{N}-$
 114, 117, 120, 123, 135, 138, 141, 144: $R_6 = \text{N}-$
 115, 118, 121, 136, 139, 142: $R_6 = \text{N}-$

[0298]

[0299] [반응식 10]



[0300]

[0301] 실시예

[0302] **일반적인 실험 과정.** 모든 용제 및 시약은 시판되는 것을 구입하였고, 더이상의 정제는 하지 않았다. 모든 반응을 0.2 mm 두께의 2 × 6 cm 프리-코팅된(pre-coated) 실리카 겔 60 F₂₅₄ 플레이트에서 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 관찰하였다. 상기 크로마토그램은 UV 254-366 nm의 범위에서 가시화하였다. 다음의 흡광제는 컬럼 크로마토그래피를 수행하는데 사용되었다: 실리카 겔 60(silica gel 60, Merck, particle size 0.040-0.063 mm). 용융점은 야나코 MP-500D 용융점 측정 장치(Yanaco MP-500D melting point)로 측정하였으며, 수정하지 않았다. IR 스펙트럼은 포타슘브로마이드(KBr) 펠렛(pellet) 형태로 시마즈 IR-프레스티지-21 분광기(Shimadzu IR-Prestige-21 spectrophotometers) 상에 기록되었다. NMR 스펙트라는 CHCl₃ 또는 DMSO에 용해시켜 브루커 어드밴스 DPX-200 FT-NMR 분광기(Bruker Avance DPX-200 FT-NMR spectrometer)로 얻었다. 다음의 약자를 사용하였다: s, 단중선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중 이중선; 및 m, 다중선. MS 스펙트라는 HP 5995 GC-MS기기를 이용하여 측정하였다. 원소분석(Elemental analysis) (C, H 및 N)은 타이완 타이청(Taichung, Taiwan)의 국립 Chung Hsing 대학교(National Chung Hsing University)의 분석장치 센터에서 측정되었으며, 펄킨-엘머 2400 시리즈 II CHNS/O 분석기(Perkin-Elmer 2400 Series II CHNS/O analyzer) 또는 Elementar vario EL III Heraeus CHNOS Rapid F002로 수행하였고, 분석 결과는 계산값의 ±4% 이내였다.

[0303] **5-클로로-2-나이트로아세트페논 (55).** 65 % 질산(HNO₃) (80 ml)을 -5±1 °C에서 교반하고, 98 % 황산 (10 ml × 10)을 적가하였다. 교반되고 있는 질산/황산 용액에 3-클로로아세트페논 (54) (12.0g, 77.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 -5±1 °C에서 3시간 동안 교반하고, 얼음물을 첨가한 후, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상기 추출물을 마그네슘셀레이트로 건조시키고, 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, *n*-헥산:에틸아세테이트 =15:1)로 정제하여 화합물 55를 얻었다.

[0304] 황색 고체 (9.3 g, 46.6 mmol); 수득율: 55.8 %; mp 47-49 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.48 (s, 3H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 198.27, 143.78, 141.05, 139.44, 130.55, 127.36, 125.91, 30.06; Anal. Calcd for C₈H₆ClNO₃: C, 48.14; H, 3.03; N, 7.02.

[0305] **5-몰폴리노-2-나이트로아세트페논 (57).** 화합물 55 (3.0g, 15.0mmol)을 용해시킨 다이메틸포름아마이드(DMF) (25 ml) 용액에 포타슘카르보네이트(K₂CO₃) (8.3g, 60.1mmol) 및 몰폴린 (3.2g, 37.5mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류교반하고, 얼음물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 침전된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, *n*-헥산:에틸아세테이트 =15:1)로 정제하여 화합물 57을 얻었다.

- [0306] 황색 고체 (3.4 g, 13.6 mmol); 수득율: 90.4 %; mp 124-126 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 4H), 6.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 201.30, 154.60, 141.53, 134.90, 127.04, 112.88, 109.83, 66.20, 46.84, 30.52; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19.
- [0307] 5-피롤리디노-2-나이트로아세트페논 (58)은 화합물 30 및 피롤리딘으로부터, 화합물 57의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 58을 얻었다.
- [0308] 황색 고체 (3.2 g, 13.7 mmol); 수득율: 90.9 %; mp 119-121 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.04 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 6.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 201.80, 151.61, 142.16, 132.54, 127.37, 111.08, 107.87, 48.07, 30.58, 25.37; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.53; H, 6.02; N, 11.96.
- [0309] 5-다이메틸아미노-2-나이트로아세트페논 (59)는 화합물 30 및 다이메틸아민 하이드로클로라이드로부터, 화합물 57의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 59를 얻었다.
- [0310] 황색 고체 (2.3 g, 11.0 mmol); 수득율: 88.2 %; mp 125-127 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 6.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 201.76, 153.98, 141.88, 133.02, 127.19, 110.83, 107.66, 40.30, 30.56.
- [0311] 5-몰폴리노-2-아미노아세트페논 (60). 화합물 57 (1.5g, 5.9mmol)을 용해시킨 다이클로로메탄 (30 ml) 용액에 25 °C, 10% Pd/C (0.4g) 존재 하에서 8시간 동안 수소화하였다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고 여과물을 증류 정제하여 화합물 60을 얻었다.
- [0312] 황색 고체 (1.25 g, 5.68 mmol); 수득율: 94.6 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 2.9 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (br, 2H), 7.02-7.11 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 200.44, 145.61, 141.51, 126.37, 119.26, 118.40, 118.22, 66.96, 51.57, 27.93; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72.
- [0313] 5-피롤리디노-2-아미노아세트페논 (61)은 화합물 58로부터, 화합물 60의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 61을 얻었다.
- [0314] 오렌지색 고체 (1.2 g, 5.9 mmol); 수득율: 91.8 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3-d_6 , 200 MHz): δ 1.86 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 6.42 (br, 2H), 6.62-6.77 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 200.56, 143.11, 139.23, 121.91, 118.59, 117.86, 113.03, 48.57, 28.47, 25.9; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71.
- [0315] 5-다이메틸아미노-2-아미노아세트페논 (62)는 화합물 59로부터, 화합물 60의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 62를 얻었다.
- [0316] 오렌지색 고체 (1.8 g, 10.1 mmol); 수득율: 91.5 %; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 2.71 (s,

6H), 6.64-6.69 (*m*, 2H), 6.96-7.00 (*m*, 3H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 200.49, 144.66, 141.42, 124.49, 118.46, 117.37, 115.79, 42.34, 28.42.

[0317] **에틸 2-하이드록시벤조에이트 (68)**. 화합물 2-하이드록시벤조산 (**63**)(5.0g, 36.2mmol)을 용해시킨 무수 에탄올 (150 ml) 용액에 98 % 황산(H_2SO_4) (4 ml)을 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 4시간 동안 환류교반시키고 농축하였다. 농축된 잔류물을 다이클로로메탄으로 추출하고, 마그네슘설페이트로 건조시킨 후, 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합물을 증류로 정제하여 화합물 **68**을 얻었다.

[0318] 무색 액체 (5.85 g, 35.21mmol); 수득율: 97.25 %; MS (EI, 70 eV): m/z 166.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.39 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.37 (*q*, $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 6.81 (*t*, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.89 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.82 (*dd*, $J_1 = 8.0$, 1.8 Hz, 1H), 10.83 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 170.20, 161.64, 135.56, 129.89, 119.06, 117.53, 61.40, 14.18; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65.05; H, 6.07.

[0319] **에틸 3-하이드록시벤조에이트 (69)**는 화합물 **64**로부터 화합물 **68**의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 **69**를 얻었다.

[0320] 백색 고체 (3.4 g, 20.5 mmol); 수득율 94.2 %; mp 60-62 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 166.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.36 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.35 (*q*, $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.55 (*s*, 1H), 7.07 (*dd*, $J = 2.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (*d*, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (*m*, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 167.15, 156.07, 131.50, 129.69, 121.36, 120.36, 116.36, 61.43, 14.23; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65.05; H, 6.07.

[0321] **에틸 4-하이드록시벤조에이트 (70)**은 화합물 **65**로부터 화합물 **68**의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 **70**을 얻었다.

[0322] 백색 고체 (5.3 g, 31.9 mmol); 수득율: 88.2 %; mp 105-107 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 166.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.36 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.33 (*q*, $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 6.84 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.88 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 167.13, 160.38, 131.91, 122.44, 115.26, 61.01, 14.30; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65.05; H, 6.07.

[0323] **에틸 3-메톡시-4-하이드록시벤조에이트 (71)**은 화합물 **66**으로부터 화합물 **68**의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 **71**을 얻었다.

[0324] 갈색 액체 (6.3 g, 32.1 mmol); 수득율: 90.9 %; MS (EI, 70 eV): m/z 196.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.35 (*t*, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.93 (*s*, 3H), 4.32 (*q*, $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 6.90 (*d*, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (*dd*, $J = 8.2$, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 166.44, 149.91, 146.13, 124.10, 122.62, 113.99, 111.70, 60.79, 56.09, 14.37; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61.22; H, 6.16.

[0325] **에틸 2,3-다이하이드록시벤조에이트 (72)**는 화합물 **67**로부터 화합물 **68**의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 **72**를 얻었다.

- [0326] 백색 고체 (5.4 g, 29.6 mmol); 수득율: 91.4 %; mp 92-94 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 182.2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.40 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.38 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.18 (br, 1H), 6.70-7.40 (m , 3H), 10.97 (br, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 170.38, 148.90, 145.00, 120.55, 119.71, 119.45, 119.10, 112.63, 61.61, 14.13; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 59.34; H, 5.53.
- [0327] 에틸 2-(벤질옥시)벤조에이트 (73). 화합물 68 (5.8 g, 34.9 mmol)을 용해시킨 아세토나이트릴(CH_3CN) (150ml) 용액에 포타슘카르보네이트(K_2CO_3) (10.6 g, 76.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 벤질 브로마이드 (6.57g, 38.39mmol)를 첨가하고, 질소 가스(N_2) 존재 하에서, 8시간 동안 환류교반하였다. 그 후, 혼합물을 25 °C로 냉각시키고, 물 (500 mL)을 첨가한 다음, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상층기 유기층을 물로 세척한 후, 마그네슘설페이트로 건조시키고, 유기용매를 증발시켰다. 남은 혼합 생성물은 증류 정제하여 화합물 73을 얻었다.
- [0328] 무색 액체 (8.5g, 33.2 mmol); 수득율: 94.71 %; MS (EI, 70 eV): m/z 256.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.33 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.35 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.15 (s , 2H), 7.00 (d , $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32-7.45 (m , 5H), 7.49 (d , $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd , $J = 8.2$, 1.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 166.60, 158.01, 136.77, 133.25, 131.69, 128.49, 127.80, 126.99, 121.20, 120.56, 113.75, 70.57, 60.93, 14.29; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74.98; H, 6.29.
- [0329] 에틸 3-(벤질옥시)벤조에이트 (74)는 화합물 69로부터 화합물 73의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 74를 얻었다.
- [0330] 무색 액체 (4.05 g, 15.80 mmol); 수득율 77.3 %; MS (EI, 70 eV): m/z 256.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.39 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.37 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.08 (s , 2H), 7.17-7.72 (m , 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 166.42, 158.76, 136.66, 131.90, 129.48, 128.67, 128.14, 127.62, 122.24, 119.96, 115.26, 70.14, 61.09, 14.38; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74.98; H, 6.29.
- [0331] 에틸 4-(벤질옥시)벤조에이트 (75)는 화합물 70으로부터 화합물 73의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 75를 얻었다.
- [0332] 무색 액체 (7.6 g, 29.6 mmol); 수득율: 92.5 %; MS (EI, 70 eV): m/z 256.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.35 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.32 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.09 (s , 2H), 6.95 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m , 5H), 7.95 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 166.36, 162.39, 136.28, 131.55, 129.02, 128.67, 128.19, 127.48, 123.18, 114.41, 70.08, 60.65, 14.37; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 74.98; H, 6.29.
- [0333] 에틸 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조에이트 (76)은 화합물 71로부터 화합물 73의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 76을 얻었다.
- [0334] 갈색 고체 (8.5 g, 29.7 mmol); 수득율: 91.5 %; mp 73-75 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 286.4 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.35 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.91 (s , 3H), 4.32 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 5.18 (s , 2H), 6.85 (d , $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27-7.62 (m , 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 166.38, 152.01, 149.12, 136.40, 128.64, 128.05, 127.22, 123.29, 112.46, 70.77, 60.79, 56.07, 14.39; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$:

C, 71.31; H, 6.34.

[0335] 에틸 2,3-메틸렌다이옥시벤조에이트 (77)은 화합물 72로부터 화합물 73의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 77을 얻었다.

[0336] 무색 액체 (2.8 g, 14.4 mmol); 수득율: 87.6 %; mp 90-92 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 194.1 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.35 (t , $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.34 (q , $J = 7.2$, 7.0 Hz, 2H), 6.04 (s , 2H), 6.80 (t , $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.92 (dd , $J = 7.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd , $J = 7.8$, 1.4 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 164.42, 148.68, 148.41, 122.66, 121.10, 113.28, 112.12, 101.83, 60.98, 14.30; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61.85; H, 5.19.

[0337] 2-(벤질옥시)벤조산 (78). 화합물 73 (4.0g, 15.6mmol)의 증류수(H_2O) (150ml) 현탁액에 소듐하이드록사이드 (NaOH) (3.1g, 78.0 mmol) 및 에탄올 (5 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 12시간 동안 환류교반시키고, 25 °C로 냉각시켰다. 생성된 고체는 여과하여 제거하고, 여과액은 2N 염산(HCl)으로 산성화하였다. 그 후, 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 물로 세척하였다. 상기 혼합 생성물을 재결정하여 화합물 78을 얻었다.

[0338] 백색 고체 (3.0 g, 13.2 mmol); 수득율: 84.6 %; mp 73-75 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 228.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 5.27 (s , 2H), 7.08-7.54 (m , 8H), 6.93 (dd , $J = 8.0$, 1.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ 165.43, 157.40, 135.02, 134.34, 133.88, 129.16, 127.92, 122.44, 118.09, 113.11, 72.23; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73.67; H, 5.30.

[0339] 3-(벤질옥시)벤조산 (79)는 화합물 74로부터 화합물 78의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 79를 얻었다.

[0340] 백색 고체 (3.1 g, 13.6 mmol); 수득율: 87.4 %; mp 120-122 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 228.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 3.37 (br , 1H), 5.12 (s , 2H), 7.19-7.50 (m , 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): δ 167.55, 18.77, 137.26, 132.69, 130.19, 128.90, 128.33, 128.10, 122.25, 120.15, 115.36; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73.67; H, 5.30.

[0341] 4-(벤질옥시)벤조산 (80)은 화합물 75로부터 화합물 78의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 80을 얻었다.

[0342] 백색 고체 (6.2 g, 27.2 mmol); 수득율: 92.0 %; mp 195-197 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 228.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 5.10 (s , 2H), 6.96 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28-7.44 (m , 5H), 7.82 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d , $J = 2.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): δ 168.50, 161.37, 137.20, 131.53, 128.91, 128.37, 128.21, 127.00, 114.55, 69.78; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73.67; H, 5.30.

[0343] 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조산 (81)은 화합물 76으로부터 화합물 78의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 81을 얻었다.

[0344] 백색 고체 (7.6 g, 29.4 mmol); 수득율: 99.5 %; mp 159-162 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 258.3 (M^+); $^1\text{H-NMR}$

(DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.76 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 6H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 167.53, 152.03, 149.01, 136.99, 128.92, 128.38, 123.68, 123.47, 112.86, 112.58, 70.30, 55.94; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 69.76; H, 5.46.

[0345] 2,3-메틸렌다이옥시벤조산 (82)는 화합물 77로부터 화합물 78의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 82를 얻었다.

[0346] 백색 고체 (2.3 g, 13.8 mmol); 수득율: 96.0 %; mp 188-190 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 166.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.07 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 12.95 (br, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 165.56, 148.91, 148.51, 122.94, 121.58, 113.80, 112.46, 102.11; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$: C, 57.84; H, 3.64.

[0347] 2-벤질옥시벤조일 클로라이드 (83). 화합물 78 (3.1 g, 13.6 mmol)의 무수 톨루엔 (150 ml) 현탁액에 티오닐클로라이드(SOCl_2) (12.9 g, 109.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 8시간 동안 환류교반시킨 후, 유기용매를 증발시켜 화합물 83을 얻었다.

[0348] 황색 액체 (2.55 g, 10.3 mmol); 수득율: 79.07 %.

[0349] 3-벤질옥시벤조일 클로라이드 (84)는 화합물 79로부터 화합물 83의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 84를 얻었으며, 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0350] 황색 액체 (2.5 g, 10.1 mmol); 수득율: 74.2 %.

[0351] 4-벤질옥시벤조일 클로라이드 (85)는 화합물 80으로부터 화합물 83의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 85를 얻었으며, 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0352] 황색 액체 (2.4 g, 9.7 mmol); 수득율: 79.5 %.

[0353] 4-벤질옥시-3-메톡시벤조일 클로라이드 (86)은 화합물 81로부터 화합물 83의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 86을 얻었다.

[0354] 갈색 액체 (4.5 g, 16.3 mmol); 수득율: 84.6 %.

[0355] 2,3-메틸렌다이옥시벤조일 클로라이드 (87)은 화합물 82로부터 화합물 83의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 87을 얻었다.

[0356] 백색 고체 (1.7 g, 9.2 mmol); 수득율: 76.5 %.

[0357] 2,3-다이메톡시벤조일 클로라이드 (88)은 화합물 83으로부터 화합물 53의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 화합물 58을 얻었으며, 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0358] 황색 액체 (2.8 g, 14.0 mmol); 수득율: 84.8 %.

[0359] 2,5-다이메톡시벤조일 클로라이드 (89)는 화합물 84로부터 화합물 55의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여

화합물 59를 얻었으며, 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[0360] 황색 액체 (2.3 g, 11.5 mmol); 수득율:83.5%.

[0361] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-2-벤질옥시벤즈아마이드 (92). 화합물 60 (1.3g, 5.9mmol)을 용해시킨 테트라하이드로퓨란(THF) (150 ml) 용액에 트라이에틸아민(Et₃N) (8 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 화합물 83 (1.7g, 7.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반하고, 얼음물을 첨가한 다음 다이클로로메탄으로 추출하였다. 상기 추출물을 물로 세척하고 마그네슘술페이트로 건조시킨 후, 유기용매를 증발시켰다. 남은 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄)로 정제하여 화합물 92를 얻었다.

[0362] 황색 고체 (2.1 g, 4.9 mmol); 수득율: 83.3 %; mp 144-146 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 430.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 7H), 8.10 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 201.16, 164.61, 156.37, 136.77, 132.69, 132.11, 128.54, 127.79, 126.98, 125.30, 123.69, 122.22, 121.16, 117.82, 113.28, 70.46, 66.78, 49.94, 28.58; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₂O₄; C,72.54; H,6.09; N,6.51.

[0363] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-2-벤질옥시벤즈아마이드 (93)은 화합물 61 및 화합물 83으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 93을 얻었다.

[0364] 황색 고체 (1.6 g, 3.9 mmol); 수득율: 76.4 %; mp 160-161 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 414.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.02 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.85-7.45 (m, 10H), 8.1 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.07 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 201.71, 164.15, 156.31, 143.73, 136.68, 132.02, 128.52, 127.74, 12.700, 125.89, 124.04, 121.10, 117.30, 113.25, 112.63, 70.45, 47.89, 28.62, 25.44; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₂O₃; C,75.34; H,6.32; N,6.76.

[0365] *N*-(2-아세틸-4-di 메틸아미노페닐)-2-벤질옥시벤즈아마이드 (94)는 화합물 62 및 화합물 53으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 94를 얻었다.

[0366] 황색 고체 (2.2 g, 5.7 mmol); 수득율: 77.7 %; mp 132-134 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 388.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.51 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 5.46 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.05-7.45 (m, 9H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.13 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 201.55, 164.34, 156.34, 146.04, 136.83, 132.49, 132.05, 130.31, 128.53, 127.77, 127.01, 125.03, 123.95, 123.85, 121.12, 118.81, 114.34, 113.28, 70.47, 41.03, 28.59; Anal. Calcd for C₂₄H₂₄N₂O₃; C,74.21; H,6.23; N,7.21.

[0367] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-3-벤질옥시벤즈아마이드 (95)는 화합물 60 및 화합물 84로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:*n*-헥산 = 8:1)로 정제하여 화합물 95를 얻었다.

[0368] 황색 고체 (1.15 g, 2.67 mmol); 수득율: 84.1 %; mp 140-142 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 430.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.67 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 3.9 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m,

1H), 7.22 (*m*, 1H), 7.23-7.41(*m*, 7H), 8.10 (*m*, 1H), 8.37 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.35 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 203.05, 165.46, 159.14, 136.66, 136.48, 134.56, 129.82, 128.60, 128.06, 127.61, 123.38, 122.94, 122.04, 119.47, 119.09, 118.41, 113.44, 70.14, 66.75, 49.87, 28.58; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₂O₄; C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51.

[0369] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-3-벤질옥시벤즈아마이드 (96)는 화합물 61 및 화합물 84로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄: *n*-헥산 = 5:1)로 정제하여 화합물 96을 얻었다.

[0370] 황색 고체 (1.05g, 2.53 mmol); 수득율: 74.1 %; mp 131-133 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 414.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.02 (*m*, 4H), 2.67 (*s*, 3H), 3.30 (*m*, 4H), 5.14 (*s*, 2H), 6.83-7.67 (*m*, 11H), 8.78 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.20 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 203.51, 165.07, 159.12, 143.54, 136.88, 136.75, 129.71, 128.59, 128.02, 127.62, 123.32, 122.33, 119.41, 118.85, 118.54, 113.34, 110.89, 70.13, 47.99, 28.57, 25.42; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₂O₃; C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76.

[0371] *N*-(2-아세틸-4-다이메틸아미노페닐)-3-(벤질옥시)벤즈아마이드 (97)은 화합물 62 및 화합물 84로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄)로 정제하여 화합물 97을 얻었다.

[0372] 황색 고체 (1.6g, 4.1 mmol); 수득율: 73.4 %; mp 147-149 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 388.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.66 (*s*, 3H), 2.94 (*s*, 6H), 5.14 (*s*, 2H), 6.83 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.13-7.69 (*m*, 10 H), 7.57-7.67 (*m*, 2H), 8.80 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.26 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 203.43, 165.18, 159.12, 146.03, 136.74, 131.68, 129.75, 128.60, 128.04, 127.63, 123.11, 122.11, 119.78, 119.43, 118.90, 114.71, 113.38, 70.12, 40.88, 28.57; Anal. Calcd for C₂₄H₂₄N₂O₃; C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21.

[0373] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-4-벤질옥시벤즈아마이드 (98)은 화합물 60 및 화합물 85로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸아세테이트:다이클로로메탄 = 1:2)로 정제하여 화합물 98을 얻었다.

[0374] 황색 고체 (1.5 g, 3.5 mmol); 수득율: 64.0 %; mp 172-175 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 430.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.67 (*s*, 3H), 3.14 (*m*, 4H), 3.88 (*m*, 4H), 5.05 (*s*, 2H), 6.99-7.43 (*m*, 9H), 7.97 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 12.30 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 203.13, 165.27, 163.55, 161.66, 146.00, 136.37, 135.19, 132.83, 129.28, 128.67, 128.17, 127.48, 123.68, 122.71, 122.01, 118.62, 114.86, 70.13, 66.70, 50.09, 28.63; Anal. Calcd for C₂₆H₂₆N₂O₄; C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51.

[0375] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-4-벤질옥시벤즈아마이드 (99)는 화합물 61 및 화합물 85로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸아세테이트:다이클로로메탄 = 1:4)로 정제하여 화합물 99를 얻었다.

[0376] 황색 고체 (1.6 g, 3.9 mmol); 수득율: 71.7 %; mp 175-178 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 414.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.03 (*m*, 4H), 2.66 (*s*, 3H), 3.29 (*m*, 4H), 5.12 (*s*, 2H), 6.84 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07-6.97 (*m*, 3H), 7.40-7.33 (*m*, 5H), 7.98 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (*d*, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.78 (*d*, *J* =

9.2 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 203.62, 164.90, 162.20, 161.40, 143.38, 136.46, 130.93, 129.14, 128.66, 128.13, 127.92, 127.49, 123.11, 122.27, 118.68, 114.76, 113.23, 70.10, 47.95, 28.63, 25.42; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$; C,75.34; H,6.32; N,6.76.

[0377] *N*-(2-아세틸-4-다이메틸아미노페닐)-4-(벤질옥시)벤즈아마이드 (100)은 화합물 62 및 화합물 85로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄)로 정제하여 화합물 100을 얻었다.

[0378] 황색 고체 (1.7g, 4.4 mmol); 수득율: 65.0 %; mp 139-140 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 388.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 5.10 (s, 2H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 203.50, 165.00, 161.49, 145.80, 136.44, 132.21, 129.19, 128.66, 128.14, 127.78, 127.49, 122.91, 122.06, 120.06, 114.80, 70.11, 40.97, 28.60; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$; C,74.21; H,6.23; N,7.21.

[0379] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-4-(벤질옥시)-3-메톡시벤즈아마이드 (101)은 화합물 60 및 화합물 86으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 5:1)로 정제하여 화합물 101을 얻었다.

[0380] 황색 고체 (1.9 g, 4.1 mmol); 수득율: 82.6 %; mp 192-194 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 460.2 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.67 (s, 3H), 3.13(m, 4H), 3.86(m, 4H), 5.22(s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 6H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 203.09, 165.26, 151.16, 149.59, 136.52, 134.94, 128.65, 128.02, 127.90, 127.21, 123.58, 122.72, 121.90, 120.03, 118.43, 112.91, 111.14, 70.88, 66.77, 56.08, 49.95, 28.59; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$; C,70.42; H,6.13; N,6.08.

[0381] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-4-(벤질옥시)-3-메톡시벤즈아마이드 (102)는 화합물 61 및 화합물 86으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 3:1)로 정제하여 화합물 102를 얻었다.

[0382] 황색 고체 (2.0 g, 4.5 mmol); 수득율: 83.6 %; mp 152-154 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 444.6 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.04 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 5H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ 203.09, 165.26, 151.16, 149.59, 136.52, 134.94, 128.65, 128.02, 127.90, 127.21, 123.58, 122.72, 121.90, 120.03, 118.43, 112.91, 111.14, 70.88, 66.77, 56.08, 49.95, 28.59; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$; C,72.95; H,6.35; N,6.30.

[0383] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복스아마이드 (103)은 화합물 60 및 화합물 87로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 103을 얻었다.

[0384] 황색 고체 (1.06 g, 2.88 mmol); 수득율: 79.3 %; mp 150-152 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 368.5 (M^+); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.62 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.50

(*dd*, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (*dd*, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (*m*, 1H), 8.70 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.87 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 201.77, 162.60, 148.12, 145.80, 133.50, 124.69, 123.63, 122.57, 121.95, 121.78, 118.29, 116.95, 111.51, 101.79, 66.60, 50.07, 28.59; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₅; C, 65.21; H, 5.47; N, 7.60.

[0385] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-카르복스아마이드 (104)는 화합물 61 및 화합물 87로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 8:1)로 정제하여 화합물 104를 얻었다.

[0386] 황색 고체 (0.8 g, 2.3 mmol); 수득율: 57.9 %; mp 139-141 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 352.1 (M^+); ^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.01 (*m*, 4H), 2.61 (*s*, 3H), 3.31 (*m*, 4H), 6.17 (*s*, 2H), 6.81-7.01 (*m*, 4H), 7.50 (*dd*, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 1H), 8.60 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.87 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 202.25, 162.21, 148.06, 145.67, 125.24, 124.01, 121.98, 121.68, 117.32, 111.22, 101.70, 48.37, 48.56, 25.38; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₄; C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95.

[0387] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-2,3-다이메톡시벤즈아마이드 (105)는 화합물 60 및 화합물 88로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 105를 얻었다.

[0388] 황색 고체 (1.5 g, 3.9 mmol); 수득율: 78.2 %; mp 146-148 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 384.5 (M^+); ^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.61 (*s*, 3H), 3.15 (*m*, 4H), 3.87 (*m*, 4H), 3.99 (*s*, 3H), 4.05 (*s*, 3H), 6.99-7.62 (*m*, 5H), 8.78 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 12.15 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 201.30, 164.52, 152.94, 147.73, 146.29, 133.20, 128.39, 125.43, 124.01, 123.71, 122.50, 122.19, 117.98, 115.51, 66.67, 61.61, 56.09, 50.03, 28.58; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₅; C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

[0389] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-2,3-다이메톡시벤즈아마이드 (106)은 화합물 61 및 화합물 88로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 106을 얻었다.

[0390] 황색 고체 (1.4 g, 3.8 mmol); 수득율: 77.6 %; mp 137-140 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 368.5 (M^+); ^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.00 (*m*, 4H), 2.59 (*s*, 3H), 3.28 (*m*, 4H), 3.86 (*s*, 3H), 3.98 (*s*, 3H), 6.74 (*m*, 4H), 7.14-6.92 (*m*, 3H), 7.59 (*dd*, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.63(*d*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 11.96 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 201.83, 164.07, 152.92, 147.66, 143.71, 128.76, 125.96, 124.00, 123.94, 122.46, 117.32, 115.24, 112.79, 61.58, 56.08, 48.03, 28.59, 25.39; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₄; C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60.

[0391] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-2,5-다이메톡시벤즈아마이드 (107)은 화합물 60 및 화합물 89로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:에틸아세테이트 = 8:1)로 정제하여 화합물 107을 얻었다.

[0392] 황색 고체 (1.67 g, 4.3 mmol); 수득율: 79.7 %; mp 172-174 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 384.5 (M^+); ^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.61 (*s*, 3H), 3.15 (*m*, 4H), 3.80 (*s*, 3H), 3.87 (*m*, 4H), 4.07 (*s*, 3H), 6.95-7.32 (*m*, 4H), 7.73 (*d*, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.78 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 12.25 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ

201.21, 164.05, 153.63, 151.95, 146.52, 132.80, 125.75, 123.96, 122.95, 122.01, 119.69, 117.66, 115.69, 112.79, 66.79, 56.12, 55.83, 49.86, 28.76; Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_5$; C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

[0393] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-2,5-다이메톡시벤즈아마이드 (108)은 화합물 61 및 화합물 89로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 8:1)로 정제하여 화합물 108을 얻었다.

[0394] 황색 고체 (1.6 g, 4.3 mmol); 수득율: 73.8 %; mp 137-140 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 368.5 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2.01 (*m*, 4H), 2.60 (*s*, 3H), 3.29 (*m*, 4H), 3.80 (*s*, 3H), 4.06 (*s*, 3H), 6.77 (*dd*, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 6.89-6.97 (*m*, 3H), 7.74 (*d*, J = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 12.08 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 201.75, 163.61, 153.61, 151.91, 143.69, 128.64, 126.30, 124.32, 123.30, 119.36, 117.20, 115.62, 112.78, 56.15, 55.83, 47.94, 28.77, 25.42; Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_4$; C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60.

[0395] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-2-메톡시벤즈아마이드 (109)는 화합물 60 및 화합물 90으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 109를 얻었다.

[0396] 황색 고체 (1.4 g, 3.9 mmol); 수득율: 72.6 %; mp 158-160 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 354.5 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2.60 (*s*, 3H), 3.12 (*m*, 4H), 3.85 (*m*, 4H), 4.09 (*s*, 3H), 6.96-7.07 (*m*, 2H), 7.13 (*dd*, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.43 (*m*, 2H), 8.14 (*dd*, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.80 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 12.23 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 201.25, 164.33, 157.56, 146.18, 133.01, 132.25, 125.46, 123.83, 122.63, 122.18, 120.89, 117.92, 111.31, 66.69, 55.58, 49.98, 28.76; Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O_4$; C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90.

[0397] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-2-메톡시벤즈아마이드 (110)은 화합물 61 및 화합물 90으로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄)로 정제하여 화합물 110을 얻었다.

[0398] 황색 고체 (1.1 g, 3.3 mmol); 수득율: 83.1 %; mp 168-170 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 338.5 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.96 (*m*, 4H), 2.64 (*s*, 3H), 3.27 (*m*, 4H), 4.05 (*s*, 3H), 6.81 (*dd*, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.00-7.53 (*m*, 4H), 7.96 (*dd*, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (*d*, J = 9.0 Hz, 1H), 11.87 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 202.81, 163.21, 157.44, 144.08, 133.51, 131.70, 127.89, 126.64, 123.70, 122.76, 121.13, 117.04, 113.42, 112.51, 56.17, 47.94, 29.37, 25.38; Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O_3$; C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.

[0399] *N*-(2-아세틸-4-몰폴리노페닐)-2-메톡시벤즈아마이드 (111)은 화합물 60 및 화합물 91로부터 화합물 92의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에틸아세테이트 = 15:1)로 정제하여 화합물 111을 얻었다.

[0400] 황색 고체 (1.1 g, 3.1 mmol); 수득율: 76.0 %; mp 185-187 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 354.5 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2.67 (*s*, 3H), 3.13 (*m*, 4H), 3.84 (*s*, 3H), 3.86 (*m*, 4H), 6.95 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (*dd*, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (*d*, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 12.29 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ

203.11, 165.30, 162.48, 146.21, 135.01, 1229.24, 127.29, 123.61, 122.72, 121.99, 118.39, 113.95, 66.78, 55.42, 49.95, 28.61; Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O_4$; C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90.

[0401] *N*-(2-아세틸-4-피롤리디노페닐)-4-메톡시벤즈아마이드 (112)는 화합물 61 및 화합물 91로부터 화합물 92의 제조 방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:*n*-헥산 = 10:1)로 정제하여 화합물 112를 얻었다.

[0402] 황색 고체. (1.2 g, 3.5 mmol); 수득율 72.5%; mp 174-175 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 338.5 (M^+); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): CH_2Cl_2 / *n*-hexane = 10:1; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 203.60, 164.95, 162.25, 143.27, 132.19, 129.12, 127.67, 123.10, 122.24, 118.74, 113.87, 55.39, 48.02, 28.60, 25.38; Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O_3$; C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.

[0403] 2-(2-벤질옥시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (113). 화합물 92 (1.2 g, 2.7mmol)를 용해시킨 1,4-다이옥산 (150ml) 용액에 소듐하이드록사이드(NaOH) (0.9g, 21.4mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5시간 동안 환류교반 시키고, 농축한 후, 10 % 암모늄클로라이드(NH_4Cl) (100ml)를 첨가한다. 그 후, 생성된 침전물을 여과하고, 여과된 침전물을 물 및 아세톤으로 세척하였다. 상기 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 113을 얻었다.

[0404] 황색 고체 (1.3 g, 3.2 mmol); 수득율: 65.4 %; mp 281-283 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 412.4 (M^+); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 3.15 (*m*, 4H), 3.77 (*m*, 4H), 5.12 (*s*, 2H), 6.30 (*s*, 1H), 7.36-7.50 (*m*, 11H), 7.66 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 11.57 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_3$; C, 75.71; H, 5.86; N, 6.79.

[0405] 2-(2-벤질옥시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (114)는 화합물 93으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 114를 얻었다.

[0406] 황색 고체 (0.7 g, 1.8 mmol); 수득율: 61.1 %; mp 293-295 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 396.4 (M^+); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 1.99 (*m*, 4H), 3.34 (*m*, 4H), 5.21 (*s*, 2H), 6.33 (*s*, 1H), 7.00-7.50 (*m*, 11H), 7.68 (*d*, J = 9.0 Hz, 1H), 11.63 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_2$; C, 78.76; H, 6.10; N, 7.07.

[0407] 2-(2-벤질옥시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (115)는 화합물 94로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 115를 얻었다.

[0408] 황색 고체 (1.2 g, 1.8 mmol); 수득율: 61.1 %; mp 210-212 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 370.2 (M^+); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 200 MHz): δ 2.91 (*s*, 6H), 5.13 (*s*, 2H), 6.02 (*s*, 1H), 7.07 (*t*, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (*d*, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.22-7.48 (*m*, 9H), 7.53 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 11.67 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_2$; C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56.

[0409] 2-(3-벤질옥시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (116)은 화합물 95로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 116을 얻었다.

[0410] 황색 고체 (0.8 g, 1.9 mmol); 수득율: 61.1 %; mp 283-285 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 412.4 (M^+); ^1H -NMR

(DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.15 (*m*, 4H), 3.77 (*m*, 4H), 5.12 (*s*, 2H), 6.30 (*s*, 1H), 7.36-7.50 (*m*, 11H), 7.66 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.57 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_3$; C,75.71; H,5.86; N,6.79.

- [0411] 2-(3-벤질옥시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (117)은 화합물 96으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 117을 얻었다.
- [0412] 황색 고체 (0.38 g, 0.95 mmol); 수득율: 66.3 %; mp 320-322 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 396.4 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.07 (*m*, 4H), 3.34 (*m*, 4H), 5.21 (*s*, 2H), 6.35 (*s*, 1H), 6.87-7.49 (*m*, 10H), 7.70 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.78 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.50 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_2$; C,78.76; H,6.10; N,7.07.
- [0413] 2-(3-벤질옥시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (118)은 화합물 97로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 118을 얻었다.
- [0414] 황색 고체 (1.3 g, 3.5 mmol); 수득율: 65.6 %; mp 307-308 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 370.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.91 (*s*, 6H), 5.13 (*s*, 2H), 6.02 (*s*, 1H), 7.07 (*t*, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (*d*, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.22-7.48 (*m*, 9H), 7.53 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.67 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_2$; C,77.81; H,5.99; N,7.56.
- [0415] 2-(4-벤질옥시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (119)는 화합물 98로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 119를 얻었다.
- [0416] 황색 고체 (0.5 g, 1.2 mmol); 수득율: 52.2 %; mp 320-323 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 412.4 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.14 (*m*, 4H), 3.77 (*m*, 4H), 5.21 (*s*, 2H), 6.24 (*s*, 1H), 7.16-7.49 (*m*, 9H), 7.66 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.76 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.48 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_3$; C,75.71; H,5.86; N,6.79.
- [0417] 2-(4-벤질옥시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (120)는 화합물 99로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 120을 얻었다.
- [0418] 황색 고체 (0.6 g, 1.5 mmol); 수득율: 57.5 %; mp 330-332 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 396.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.99 (*m*, 4H), 3.34 (*m*, 4H), 5.21 (*s*, 2H), 6.33 (*s*, 1H), 7.00-7.50 (*m*, 11H), 7.68 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 11.63 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_2$; C,78.76; H,6.10; N,7.07.
- [0419] 2-(4-벤질옥시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (121)은 화합물 100으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 121을 얻었다.
- [0420] 황색 고체 (1.2 g, 3.2 mmol); 수득율: 78.7 %; mp 283-285 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 370.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.92 (*s*, 6H), 5.17 (*s*, 2H), 6.17 (*s*, 1H), 7.14 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (*dd*, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.29-7.46 (*m*, 6H), 7.53 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 2H), 11.38 (*s*,

1H); Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_2$; C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56.

[0421] 2-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (122)는 화합물 101로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 122를 얻었다.

[0422] 황색 고체 (0.5 g, 1.1 mmol); 수득율: 52.1 %; mp 300-301 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 442.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.11 (*m*, 4H), 3.74 (*m*, 4H), 5.15 (*s*, 2H), 6.28 (*s*, 1H), 7.16 (*d*, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.45 (*m*, 9H), 7.68 (*d*, J = 9.0 Hz, 1H), 11.48 (*br*, 1H); Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_4$; C, 72.28; H, 5.92; N, 6.23.

[0423] 2-(4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (123)은 화합물 102로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 123을 얻었다.

[0424] 황색 고체 (1.3 g, 3.1 mmol); 수득율: 65.2 %; mp 304-306 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 426.6 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.99 (*m*, 4H), 3.33 (*m*, 4H), 3.89 (*s*, 3H), 5.18 (*s*, 2H), 6.25 (*s*, 1H), 7.02-7.09 (*m*, 2H), 7.19 (*d*, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.45 (*m*, 2H), 7.64 (*d*, J = 8.8 Hz, 1H), 11.34 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_3$; C, 76.03; H, 6.14; N, 6.57.

[0425] 2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (124)는 화합물 103으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 124를 얻었다.

[0426] 황색 고체 (0.5 g, 1.4 mmol); 수득율: 52.6 %; mp 350-352 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 350.5 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.16 (*m*, 4H), 3.77 (*m*, 4H), 6.15 (*s*, 2H), 6.43 (*s*, 1H), 7.04 (*d*, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (*dd*, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (*d*, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (*d*, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (*dd*, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 11.54 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}N_2O_4$; C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00.

[0427] 2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (125)는 화합물 104로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 125를 얻었다.

[0428] 황색 고체 (0.2 g, 0.6 mmol); 수득율: 52.6 %; mp 330-332 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 334.4 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.95 (*m*, 4H), 3.16 (*m*, 4H), 6.11 (*s*, 2H), 6.25 (*s*, 1H), 6.96-7.06 (*m*, 2H), 7.19 (*d*, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (*d*, J = 9.0 Hz, 1H), 11.39 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}N_2O_3$; C, 71.84; H, 5.43; N, 8.38.

[0429] 2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (126)은 화합물 105로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 126을 얻었다.

[0430] 황색 고체 (0.5 g, 1.4 mmol); 수득율: 52.5 %; mp 235-236 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 366.5 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.11 (*m*, 4H), 3.60 (*s*, 3H), 3.83 (*m*, 4H), 3.96 (*s*, 3H), 5.98 (*s*, 1H), 6.96-

7.447 (*m*, 5H), 7.54 (*d*, *J* = 9.6 Hz, 1H), 11.63 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.63, 153.13, 147.90, 147.02, 146.66, 134.72, 129.90, 126.00, 124.84, 123.01, 121.98, 119.96, 114.93, 108.72, 107.52, 66.53, 61.13, 56.43, 49.47; Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₄; C,68.84; H,6.05; N,7.65.

[0431] 2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (127)은 화합물 106으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 127를 얻었다.

[0432] 황색 고체 (0.3 g, 0.9 mmol); 수득율: 52.5 %; mp 258-260 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 350.5 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1.95 (*m*, 4H), 3.23 (*m*, 4H), 3.60 (*s*, 3H), 3.84 (*s*, 3H), 5.92 (*s*, 1H), 6.97-7.19 (*m*, 5H), 7.54 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11.48 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.49, 153.13, 146.67, 146.07, 144.85, 132.16, 126.71, 124.78, 122.02, 119.99, 119.12, 114.77, 107.83, 103.18, 61.10, 56.43, 48.11, 25.44; Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₃; C,71.98; H,6.33; N,7.99.

[0433] 2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (128)은 화합물 107로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 128을 얻었다.

[0434] 황색 고체 (0.7 g, 1.9 mmol); 수득율: 61.2 %; mp 275-277 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 366.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.14 (*m*, 4H), 3.75 (*m*, 10H), 6.03 (*s*, 1H), 7.03-7.49 (*m*, 5H), 7.67 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 1H), 11.57 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.67, 153.49, 150.98, 147.80, 147.00, 134.68, 125.97, 124.87, 122.89, 119.92, 116.57, 113.71, 108.93, 107.46, 66.53, 56.64, 49.45; Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₄; C,68.84; H,6.05; N,7.65.

[0435] 2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (129)는 화합물 108로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 129를 얻었다.

[0436] 황색 고체 (0.9 g, 0.9 mmol); 수득율: 59.2 %; mp 272-274 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 350.2 (*M*⁺); IR (KBr): 1606.77 (C=O), 2978.22 (-NH) cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1.95 (*m*, 4H), 3.25 (*m*, 4H), 3.71 (*s*, 3H), 3.72 (*s*, 3H), 5.94 (*s*, 2H), 6.99-7.11 (*m*, 5H), 7.49 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 1H), 11.43 (*s*, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₃; C,71.98; H,6.33; N,7.99.

[0437] 2-(2-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (130)은 화합물 109로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 130을 얻었다.

[0438] 황색 고체 (0.6 g, 1.8 mmol); 수득율: 57.5 %; mp 262-264 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 336.5 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.10 (*m*, 4H), 3.74 (*m*, 4H), 3.76 (*s*, 3H), 5.97 (*s*, 1H), 7.05 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.54 (*m*, 5H), 11.55 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.61, 156.96, 147.79, 147.42, 134.82, 131.73, 130.69, 125.89, 124.39, 122.89, 121.06, 119.97, 112.34, 108.85, 107.44, 66.54, 56.16, 49.48; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₃; C,71.41; H,5.99; N,8.33.

- [0439] 2-(2-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (131)은 화합물 110으로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 131을 얻었다.
- [0440] 황색 고체 (0.7 g, 2.2 mmol); 수득율: 62.3 %; mp 312-313 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 320.2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.98 (*m*, 4H), 3.25 (*m*, 4H), 3.77 (*s*, 3H), 5.91 (*s*, 1H), 7.00-7.51 (*m*, 7H), 11.43 (*s*, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 176.58, 156.97, 146.43, 144.75, 132.13, 131.60, 130.69, 126.65, 124.53, 121.04, 119.93, 119.05, 112.33, 108.03, 103.16, 56.15, 48.09, 25.45; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$; C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74.
- [0441] 2-(4-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (132)는 화합물 111로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 132를 얻었다.
- [0442] 황색 고체 (0.5 g, 1.8 mmol); 수득율: 65.9 %; mp 302-304 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 336.2 (M^+); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.10 (*m*, 4H), 3.74 (*m*, 4H), 3.80 (*s*, 3H), 6.22 (*s*, 1H), 7.06 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (*d*, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (*dd*, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.64 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 11.45 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$; C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33.
- [0443] 2-(4-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (133)는 화합물 112로부터 화합물 113의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 133을 얻었다.
- [0444] 황색 고체 (0.4 g, 1.2 mmol); 수득율: 74.0 %; mp 312-313 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 320.2 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$; C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74.
- [0445] 2-(2-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (134). 화합물 113 (0.4 g, 1.0 mmol)을 용해시킨 메탄올 (400 ml) 용액을 25 °C, 10% Pd/C (0.1g) 존재 하에서 3시간 동안 수소화하였다. 상기 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액은 유기용매를 증발시켰다. 상기 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 133을 얻었다.
- [0446] 황색 고체 (0.3g, 0.9 mmol); 수득율: 81.5 %; mp 290-291 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 322.2 (M^+); IR (KBr): 1612.56 (C=O), 2969.54 (-NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4 , 400 MHz): δ 3.30 (*m*, 4H), 3.87 (*m*, 4H), 4.48 (*s*, 1H), 6.64 (*s*, 1H), 7.02 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (*t*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (*d*, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (*d*, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (*d*, $J = 9.2$ Hz, 1H); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$; C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69.
- [0447] 2-(2-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (135)는 화합물 114로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 135를 얻었다.
- [0448] 황색 고체 (0.2 g, 0.7 mmol); 수득율: 86.6 %; mp 304-306 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 306.2 (M^+); IR (KBr): 1612.56 (C=O), 2969.54 (-NH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4 , 400 MHz): δ 3.25 (*m*, 4H), 3.87 (*m*, 4H), 6.29 (*s*,

1H), 6.87 (*d*, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (*dd*, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (*d*, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (*dd*, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.61 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.45 (*br*, 1H), 11.72 (*br*, 1H); Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₂; C, 74.49; H, 5.92; N, 9.14.

[0449] 2-(2-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (136)은 화합물 115로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 136을 얻었다.

[0450] 황색 고체; 수득율: 86.6 %; mp 296-298 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 280.1 (*M*⁺); IR (KBr): 1597.13 (C=O), 2908.78 (-NH) cm⁻¹; ¹H-NMR (MeOD-*d*₄, 200 MHz): δ 3.02 (*s*, 6H), 6.56 (*s*, 1H), 6.92-6.99 (*m*, 2H), 7.27-7.38 (*m*, 3H), 7.50 (*dd*, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H); Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₂O₂; C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99.

[0451] 2-(3-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (137)은 화합물 116으로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 137을 얻었다.

[0452] 황색 고체 (0.3 g, 0.9 mmol); 수득율: 89.7 %; mp 357-360 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 322.2 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3.13 (*m*, 4H), 3.75 (*m*, 4H), 6.20 (*s*, 1H), 6.81 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.22 (*m*, 2H), 7.33 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (*d*, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (*dd*, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.86 (*s*, 1H), 11.56 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.78, 158.20, 149.47, 147.95, 136.28, 134.96, 130.59, 125.97, 122.95, 120.39, 118.36, 117.63, 114.38, 107.24, 106.22, 66.52, 49.32, 43.47; Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₃; C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69.

[0453] 2-(3-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (138)은 화합물 117로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 138을 얻었다.

[0454] 황색 고체 (0.14 g, 0.45 mmol); 수득율: 90.9 %; mp 364-367 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 306.3 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1.80 (*m*, 4H), 3.29 (*m*, 4H), 6.14 (*s*, 1H), 6.92 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.09 (*dd*, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (*m*, 2H), 7.34 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.84 (*s*, 1H), 11.46 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 176.78, 158.20, 149.47, 147.95, 136.28, 134.96, 130.59, 125.97, 122.95, 120.39, 118.36, 117.63, 114.38, 107.24, 106.22, 66.52, 49.32, 43.47; Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₂; C, 74.49; H, 5.92; N, 9.14.

[0455] 2-(3-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (139)은 화합물 118로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 139를 얻었다.

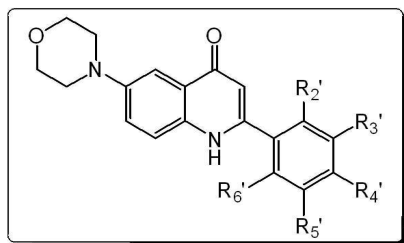
[0456] 황색 고체 (0.4 g, 1.4 mmol); 수득율: 75.6 %; mp 342-344 °C; MS (EI, 70 eV): *m/z* 280.1 (*M*⁺); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 2.93 (*s*, 6H), 6.23 (*s*, 1H), 6.92 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.35 (*m*, 6H), 7.70 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.93 (*s*, 1H), 11.46 (*s*, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz): δ 175.86, 158.25, 148.99, 147.63, 136.34, 133.33, 130.52, 126.09, 120.64, 120.22, 118.32, 117.58, 114.39, 105.55, 103.94, 38.69;

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2O_2$; C,72.84; H,5.75; N,9.99.

- [0457] 2-(4-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (140)은 화합물 119로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 140을 얻었다.
- [0458] 황색 고체 (0.1 g, 0.3 mmol); 수득율: 64.5 %; mp 340-342 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 322.2 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.16 (*m*, 4H), 3.74 (*m*, 4H), 6.24 (*s*, 1H), 6.95 (*d*, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (*d*, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (*dd*, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (*d*, J = 9.0 Hz, 3H), 10.05 (*s*, 1H), 11.50 (*br s*, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 176.38, 159.90, 149.38, 147.81, 135.04, 129.15, 125.76, 125.31, 122.78, 120.23, 116.18, 107.35, 105.34, 66.54, 49.37; Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_3$; C,70.79; H,5.63; N,8.69.
- [0459] 2-(4-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (141)은 화합물 120로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 141을 얻었다.
- [0460] 황색 고체 (0.1 g, 0.7 mmol); 수득율: 64.9 %; mp 304-306 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 306.3 (M^+); IR (KBr): 1613.52 (C=O), 3132.53 (-NH), 3438.26 (-OH) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.02 (*m*, 4H), 3.37 (*m*, 4H), 6.93 (*s*, 1H), 7.04 (*d*, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (*dd*, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (*d*, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (*d*, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (*d*, J = 9.2 Hz, 1H), 10.48 (*s*, 1H); Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_2$; C,74.49; H,5.92; N,9.14.
- [0461] 2-(4-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온 (142)는 화합물 121로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 142를 얻었다.
- [0462] 황색 고체; 수득율: 74.2 %; mp 321-323 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 280.1 (M^+); IR (KBr): 1617.38 (C=O), 3132.53 (-NH) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.03 (*s*, 6H), 7.01 (*d*, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (*d*, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (*d*, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (*dd*, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (*d*, J = 8.8 Hz, 2H), 8.22 (*d*, J = 9.4 Hz, 1H), 11.30 (*br*, 1H), 14.35 (*br*, 1H); Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}N_2O_2$; C,72.84; H,5.75; N,9.99.
- [0463] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온 (143)은 화합물 122로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 143을 얻었다.
- [0464] 황색 고체 (0.15 g, 0.3 mmol); 수득율: 63.0 %; mp 297-299 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 352.1 (M^+); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.15 (*m*, 4H), 3.77 (*m*, 4H), 3.88(*s*, 3H), 6.28 (*s*, 1H), 6.92 (*d*, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (*dd*, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (*d*, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (*d*, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (*dd*, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (*d*, J = 8.8 Hz, 1H), 9.60 (*s*, 1H), 11.40 (*s*, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz): δ 176.85, 149.22, 148.29, 147.75, 137.15, 134.84, 125.98, 125.64, 122.71, 120.63, 120.00, 116.13, 111.65, 107.50, 105.68, 66.55, 56.31, 49.37; Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_4$; C,68.17; H,5.72; N,7.95.

- [0465] 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온 (144)는 화합물 123으로부터 화합물 134의 제조방법과 동일한 방법으로 수행하여 얻었다. 제조된 혼합 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름:메탄올 = 25:1)로 정제하여 화합물 144를 얻었다.
- [0466] 황색 고체; 수득율: 63.7 %; mp 310-312 °C; MS (EI, 70 eV): m/z 336.2 (M^+); IR (KBr): 1605.81 (C=O), 3163.39 (-NH) cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.04 (m , 4H), 3.25 (m , 4H), 3.85 (s , 3H), 6.19 (s , 1H), 6.89 (d , J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d , J = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd , J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd , J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (d , J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d , J = 8.8 Hz, 1H), 9.53 (s , 1H), 11.27 (s , 1H); Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_3$; C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33.
- [0467] 다이벤질 3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 포스페이트 (146). 화합물 138 (0.61 g, 2.0 mmol)을 용해시킨 무수 테트라하이드로퓨란(THF) (20 mL) 용액에 소듐하이드라이드(NaH) (500 mg, 12.5 mmol)를 0 ± 1 °C에서 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 테트라벤질 피로포스페이트 (tetrabenzyl pyrophosphate) (46) (2.15 g, 4.0 mmol)을 첨가한 후, 30분 동안 교반을 유지하였다. 사기 반응 혼합물을 여과하고, 다이클로로메탄을 세척하였다. 상기 여과물을 30 °C 이하에서 감압농축하여 혼합 생성물 (145)를 얻었다. 그 후, 상기 혼합 생성물을 무수 메탄올 (50 mL)에 용해시키고, 25 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과된 침전물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에틸아세테이트 = 3:7)로 정제하여 화합물 146을 얻었다.
- [0468] 황색 고체; 수득율: 32.7 %; mp 169-171 °C; MS (ESI): m/z 567.4 ($M + H$) $^+$; ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.97 (m , 4H), 3.27 (m , 4H), 5.04 (s , 2H), 5.09 (s , 2H), 6.39 (s , 1H), 6.93 (dd , J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d , J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.46 (m , 14H), 7.52 (d , J = 8.8 Hz, 1H); Anal. ($C_{33}H_{31}N_2O_5P$) C, H, N.
- [0469] 3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 다이하이드로젠 포스페이트 (147). 화합물 146 (200 mg, 0.36 mmol)의 무수 메탄올 (10 mL) 현탁액을 25 °C, 10 % Pd/C (100 mg) 존재 하에서 20분 동안 수소화하였다. 상기 촉매 및 침전물을 여과하고, 여과된 촉매 및 침전물을 10 % 소듐바이카르보네이트($NaHCO_3$) 수용액에 용해시킨 후, 다시 여과하였다. 여과된 여과액을 염산(HCl) 수용액으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고 아세톤으로 세척하여 화합물 147을 얻었다(97 mg, 0.25 mmol).
- [0470] 황색 고체; 수득율: 69.8 %; mp > 300 °C; MS(ESI): m/z 387.1 ($M + H$) $^+$; ^1H -NMR ($D_2O + NaOD$, 200 MHz): δ 1.78 (m , 4H), 3.08 (m , 4H), 6.70 (s , 1H), 7.12-7.20 (m , 3H), 7.28 (t , J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d , J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s , 1H), 7.61 (d , J = 9.8 Hz, 1H); Anal. ($C_{19}H_{19}N_2O_5P$) C, H, N.
- [0471] II-2. 항암 활성
- [0472] 생체 외(*in vitro*) 실험
- [0473] HL-60, Hep 3B, H460, MES-SA, MES-SA/D x5 및 Detroit 551 세포에 48시간 동안 부형제(vehicle) 또는 실험 화합물을 처리하였다. 처리된 세포 성장률은 MTT (3-(4,5-다이메틸-티아졸-2-일)-2,5-다이페닐테트라졸리움 브로마이드) 환원 분석을 통하여 결정되었다. 48시간 배양 후, 세포 성장률은 570 nm 필터(filter)를 포함한 ELISA 판독기의 주사(scanning)으로 측정하여, 실험 화합물의 IC_{50} 값을 계산하였다.
- [0474] 결과

[0475] B-1 시리즈의 화합물은 다음의 식을 갖는다:



[0476]

[0477] 표 2는 B-1 시리즈 화합물의 인간 종양 세포의 증식 억제를 나타낸다.

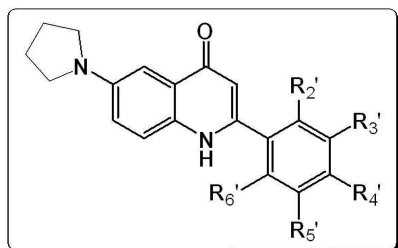
표 2

					IC ₅₀ (μM)						
Cpd	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	HL-60	Hep 3B	H460	MES-SA	MES-SA/Dx 5	Ratio Of SA/Dx5	Detroit 551
124	OCH ₂ O		H	H	0.72	1.5	2.13	2.35	2.1	0.89	>2.5
126	OCH ₃	OCH ₃	H	H	5.22	9.8	17.45	5.0	17.465	3.49	>50
128	OCH ₃	H	H	OCH ₃	1.2	3.11	3.47	2.03	8.205	4.04	16.6
130	OCH ₃	H	H	H	2.48	NA	7.36	2.5	9.708	3.88	>20
132	H	H	OCH ₃	H	> 2.5	> 2.5	> 2.5	NA	NA	NA	> 2.5
134	OH	H	H	H	2.1	8.78	8.3	2.38	10.419	4.38	>100
137	H	OH	H	H	0.23	11.5	24.8	3.61	7.3	2.02	10
140	H	H	OH	H	1.64	>10	>10	NA	NA	NA	> 10
143	H	OCH ₃	OH	H	3.9	50	50	NA	NA	NA	50
143a	OCH ₃	H	H	OH	93.8	>100	84.8	NA	NA	NA	> 100
143b	OH	H	H	OH	56.2	59.32	> 100	NA	NA	NA	> 100

[0478]

[0479] *: 48시간 동안 실험 화합물을 처리한 종양 세포.

[0480] B-2 시리즈 화합물은 다음의 식을 갖는다:



[0481]

[0482] 표 3은 B-2 시리즈 화합물의 인간 종양 세포의 증식 억제를 나타낸다.

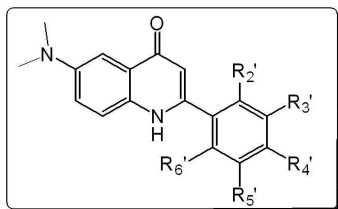
표 3

Cpd.	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	IC ₅₀ (μ M)						
					HL-60	Hep 3B	H460	MES-S A	MES- SA/Dx5	Ratio Of SA/Dx5	Detroit 551
125	OCH ₂ O		H	H	0.08	0.2	0.2	0.1	0.183	1.83	>2.5
127	OCH ₃	OCH ₃	H	H	0.53	1.2	1.78	0.802	1.71	2.13	>20
129	OCH ₃	H	H	OCH ₃	0.006	0.22	0.19	0.229	0.216	0.94	5.0
131	OCH ₃	H	H	H	0.13	0.3	0.57	0.445	0.451	1.01	>10
133	H	H	OCH ₃	H	>1.0	>1.0	>1.0	NA	NA	NA	>1.0
135	OH	H	H	H	0.36	1.31	0.86	0.846	1.0	1.18	25
138	H	OH	H	H	0.009	0.28	0.4	0.734	0.32	0.23	1.39
141	H	H	OH	H	0.04	1.1	1.56	NA	NA	NA	>25
144	H	OCH ₃	OH	H	0.038	0.38	0.56	NA	NA	NA	>2.5
144a	OCH ₃	H	H	OH	1.62	7.38	6.5	3.69	25	6.78	9.1
144b	OH	H	H	OH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0483]

[0484] *: 48시간 동안 실험 화합물을 처리한 종양 세포.

[0485] B-3 시리즈 화합물은 다음의 식을 갖는다:



[0486]

[0487] 표 4는 B-3 시리즈 화합물의 인간 종양 세포의 증식 억제를 나타낸다.

표 4

Cpd.	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	IC ₅₀ (μ M)						
					HL-60	Hep 3B	H460	MES-S A	MES- SA/Dx5	Ratio Of SA/Dx5	Detroit 551
136	OH	H	H	H	3.02	7.1	5.4	NA	NA	NA	100
139	H	OH	H	H	0.06	1.0	6.2	0.931	0.852	0.92	10
142	H	H	OH	H	0.64	9.0	0.56	NA	NA	NA	75

[0488]

[0489] *: 48시간 동안 실험 화합물을 처리한 종양 세포.

[0490] 생체 내(*in vivo*) 항암 활성 분석

[0491] Hep-3B 종양 세포주(cell line)를 미국 타입 배양 컬렉션(American Type Culture Collection) (ATCC™ HB-8064, 인간 난소 종양 세포)으로부터 구입하였다. 사용된 배양기(culture medium)는 90 % DMEM; 10% 소태아혈

청(Fetal Bovine Serum) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(penicillin-streptomycin)을 포함한다. 상기 종양 세포는 37 °C에서 5 % 이산화탄소(CO₂)를 포함하는 대기 중에서 배양되었다.

[0492] 본 실험에서 Balb/c 누드 마우스는 수컷, 4-6 주령, 18-20 g의 체중을 가진 마우스를 사용하였으며, 상기 마우스는 국제 동물 센터(National Animal Center)로부터 제공받았다. 모든 동물은 실험이 진행되는 동안 무특이병원체(Specific Pathogen-Free, SPF) 조건 하에서 마우스항온항습 사육선반(Individually Ventilated Cages Racks, IVC Racks, 36 Mini Isolator system)에 수용되었다.

[0493] 각 케이지(cage) (길이 26.7 cm × 너비 20.7 cm × 높이 14.0 cm)는 멸균소독기로 소독하고, 8 마리 마우스를 수용하였다. 그 후, 12시간 낮/밤 주기(light/night cycle)로 온도(20-24 °C) 및 습도 (40 %-70 %)가 조절된 위생적인 환경에서 상기 마우스를 유지시켜 주었다. 상기 동물은 소독된 실험실 음식 및 소독된 증류수를 마음대로 먹도록 하였다. 이러한 작업의 모든 방향(aspect)은 즉, 동물의 수용, 처분(disposal)은 실험용 동물의 사용 및 유지를 위한 가이드 (the Guide for the Care 및 Use of Laboratory Animals) (National Academy Press, Washington, D. C., 1996)를 따라 수행되었다.

[0494] 수컷 Bal b/c 누드 마우스에서의 인간 난소암 세포주(Hep-3B, ATCC HB-8064)의 이종이식(xenograft) 종양모델에, 9 % (W/v) 소듐바이카르보네이트(NaHCO₃) 수용액으로 준비된 화합물 147을 7.5, 15 및 30 mg/kg(정맥 내 또는 경구, 1일 4회) 용량으로 주 5일씩, 4주간 지속적으로 투여하고, 28일째 되는 날에 투여를 중단하였다. 상기 이식된 종양의 크기, 체중은 28일 동안 관찰되고 기록되었다. 0.1 mL에 2×10^6 의 세포가 존재하는 인간 난소 종양 세포(HEP-3B, ATCC HB-8064)를 마우스의 오른쪽 옆구리(flank)에 피하주사하였다. 상기 종양 세포의 부피가 100 mm³ 이상(>100 mm³) 성장하면(0일째 날 추정), 종양을 가진 동물을 실험을 위하여 몇 군(각 군당 8 마리)으로 분류하였다.

[0495] 체중 및 종양의 크기는 28일의 실험기간 동안 매 7일째 되는 날 측정하고 기록하였다. 종양의 부피(mm³)는 길이 × (너비)² × 0.5 mm³의 공식에 따라 평가되었다. 종양 성장 억제율 T/C = (Tn-T₀)/(Cn-C₀) × 100 % (T₀: 0일째의 치료군의 종양부피; Tn: n일째의 치료군의 종양 부피; C₀: 0일째의 대조군의 종양 부피; Cn: n일째의 대조군의 종양 부피) 공식에 따라 T/C(치료/대조)로 계산되었다.

[0496] 결과

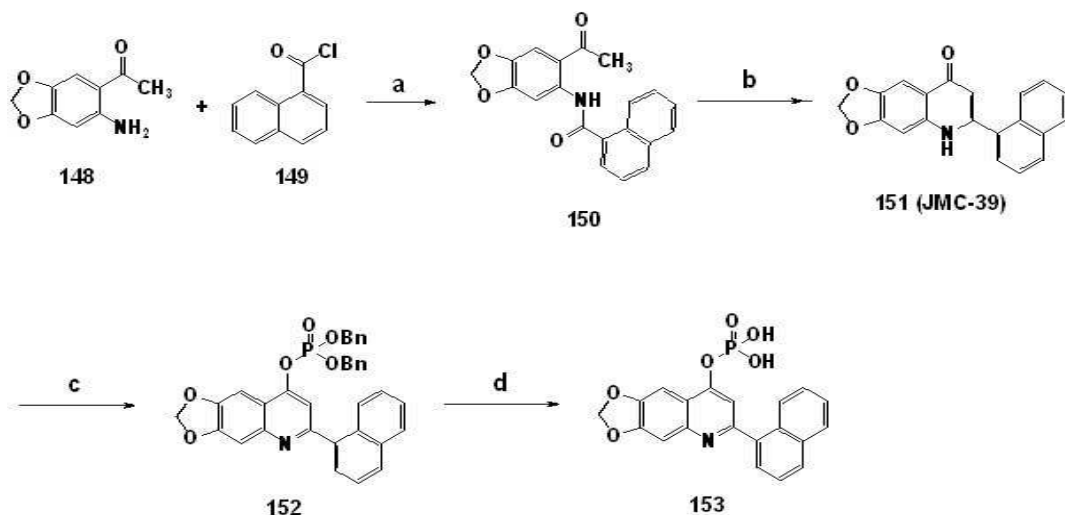
[0497] 화합물 138의 모노포스페이트 (147)는 7.5, 15 및 30 mg/kg/일로 경구 투여한 Hep 3B 이종이식 누드 마우스 모델로 평가하였다. 도 6에 나타난바와 같이, 화합물 147은 복용량 및 시간 의존적으로 Hep 3B 종양 세포 증식억제시켰다. 7.5 mg/kg/일복용에서, 화합물 147의 Hep 3B 항암 활성은 10 mg/kg의 독소루비신(doxofubicin)에 비하여 우수한 것을 알 수 있으며, 화합물 147을 30 mg/kg 복용에서, Hep 3B 종양의 무게는 대조군(the control)에 비하여 26.3 % 감소되었다(도. 6B). 화합물 147의 항암 평가를 진행하는 과정에서 실험군 또는 대조군의 마우스 모두 유의할 만한 체중변화는 관찰되지 않았다(도 6C). 2 가지 다른 경로로 복용된 화합물 147의 항암 활성의 비교는 경구 투여에 비하여 정맥 내 투여에서 다소 큰 효과가 있는 것으로 나타났다(도 7A-7C).

[0498] III. C 시리즈

[0499] 화학적 합성

[0500] 목적 화합물 153의 합성 과정은 반응식 11에 나타났다. 먼저, 출발 물질 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시-아세트페논 (148)는 나프탈렌-1-카르보닐 클로라이드 (149)와 반응시켜, N-(6-아세틸-1,3-벤조다이옥솔-5-일)나프탈렌-1-카복시아마이드 (150)를 얻었다. 그 후, 중간체(150)는 2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이시퀴린-4-온 (151)을 얻기 위하여 소듐하이드록사이드(NaH) 존재 하에, 다이옥산에서 고리화하였다. 화합물 151은 다이벤질 2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시시퀴린-4-일 포스페이트 (152)를 얻기 위해서, 테트라벤질피로포스페이트(tetrabenzylpyrophosphate)와 소듐하이드라이드(NaH) 존재 하에, 테트라하이드로퓨란(THF)에서 반응을 수행하였다. 그 후, 화합물 152는 메탄올에서 촉매 수소화 반응을 수행하여 다이포스포릭 산 (153)을 얻었다.

[0501] [반응식 11]



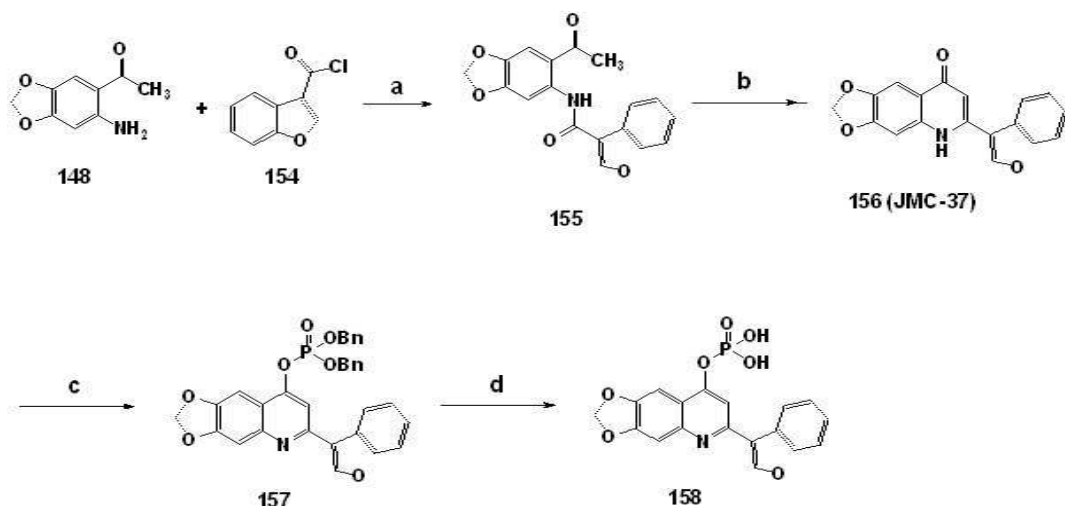
Reagents and conditions: (a) toluene/triethylamine, 22-25 °C; (b) *t*-BuOK/*t*-BuOH, reflux;

(c) tetrabenzyl pyrophosphate, NaH/THF; (d) H₂, Pd/C, MeOH

[0502]

[0503] 목적 화합물 158의 합성 과정은 반응식 12에 나타냈다. 출발 물질 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시아세토펜 (148)은 *N*-(6-아세틸-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-벤조퓨란-3-카복사마이드 (155)를 얻기 위하여 벤조[*b*]퓨란-3-카르보닐 클로라이드 (154)와 반응시켰다. 그 후, 중간체 (155)는 2-(3-벤조[*b*]퓨릴)-6,7-메틸렌옥시퀴놀린-4-온 (156)을 얻기 위하여 소듐하이드록사이드(NaOH) 존재 하에, 다이옥산에서 고리화하였다. 화합물 156은 다이벤질 2-(3-벤조[*b*]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트 (157)을 얻기 위하여 소듐하이드라이드 (NaH) 존재 하에 테트라벤질피로포스페이트(tetrabenzylpyrophosphate)와 테트라하이드로퓨란(THF)에서 반응하였다. 화합물 157은 메탄올에서 촉매 수소화 반응을 수행하여 다이포스포릭 산 (158)을 얻었다.

[0504] [반응식 12]



Reagents and conditions: (a) toluene/triethylamine, 22-25 °C; (b) *t*-BuOK/*t*-BuOH, reflux;

(c) tetrabenzyl pyrophosphate, NaH/THF; (d) H₂, Pd/C, MeOH

[0505]

[0506] 실시예

[0507] 일반적인 실험 과정. 모든 용제 및 시약은 시판되는 것을 구입하였고, 더이상의 정제는 하지 않았다. 모든 반응

은 형광 지시제(fluorescent indicator)를 포함하는 머트 플레이트(Merck plate)를 사용하여 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 관찰되었다(TLC silica gel 60 F₂₅₄). 다음의 흡광제는 컬럼 크로마토그래피를 수행하는데 사용되었다: 실리카 겔 60(silica gel 60, Merck, particle size 0.063-0.200 mm). 용융점은 야나코 MP-500D 용융점 측정 장치(Yanaco MP-500D melting point)로 측정하였으며, 수정하지 않았다. IR 스펙트럼은 포타슘브로마이드(KBr) 펠렛(pellet) 형태로 시마즈 IR-프레스티지-21 분광기(Shimadzu IR-Prestige-21 spectrophotometers) 상에 기록되었다. NMR 스펙트라는 CHCl₃ 또는 DMSO에 용해시켜 브루커 어드밴스 DPX-200 FT-NMR 분광기(Bruker Avance DPX-200 FT-NMR spectrometer)로 얻었다. 다음의 약자를 사용하였다: s, 단중선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중 이중선; 및 m, 다중선. EI-MS 스펙트라는 HP 5995 GC-MS 기기를 이용하여 측정하였다. ESI-MS 스펙트라는 Finnigan LCQ ion-trap mass spectrometer(TSQ Quantum Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA)를 이용하여 측정하였다. 원소분석(Elemental analysis) (C, H 및 N)은 펄킨-엘머 2400 시리즈 II CHNS/O 분석기(Perkin-Elmer 2400 Series II CHNS/O analyzer) 또는 Elementar vario EL III Heraeus CHNOS Rapid F002로 측정되었고, 분석 결과는 계산값의 $\pm 4\%$ 이내였다.

[0508] ***N*-(6-아세틸-1,3-벤조다이옥솔-5-일)나프탈렌-1-카복사마이드 (150)**. 화합물 **149** (5.0 mmol)을 용해시킨 200 ml의 무수 톨루엔 용액에 트라이에틸아민 (4 mL) 및 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시 아세트페논 (**148**) (5 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응물을 아세톤 및 에탄올로 세척한 후, 아세톤 또는 에탄올을 사용하여 재결정하여 화합물 **150**을 얻었다.

[0509] 회백색 고체; mp $143-144^\circ\text{C}$; ESI-MS (Positive mode): m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.59 (3H, s), 6.20 (2H, s), 7.60-7.68 (4H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.05-8.07 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.33-8.38 (2H, m), 12.52 (1H, s); IR (KBr): 1647, 1672 (C=O) cm^{-1} .

[0510] **2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (151)**. 화합물 **150** (2.95 mmol)의 *t*-부틸 알코올 (100 mL) 현탁액에 포타슘 *t*-부톡사이드 (1.66 g, 14.7 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤 가스(Ar₂) 존재 하에서 12시간 동안 환류교반하고, 냉각시킨 후, 10 % 암모니움 클로라이드 용액(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 고체 침전물을 여과하고, 여과하여 수집된 침전물을 에탄올로 세척하였다. 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에탄올 = 16:1 - 10:1)로 정제하여 화합물 **151**을 얻었다.

[0511] 회백색 고체; mp $> 350^\circ\text{C}$; ESI-MS (Positive mode): m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.08 (1H,s), 6.15 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 11.90 (1H, s); IR (KBr): 1653(C=O) cm^{-1} ; Anal. Calcd for C₂₀H₁₃NO₃: C, 76.18; H, 4.16; N, 4.44. Found: C, 75.60; H, 3.94; N, 4.29.

[0512] **다이벤질 2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트 (152)**. 화합물 **151** (1.20 g, 3.81 mmol)의 무수 메탄올 (10 mL) 현탁액을 25°C 에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과하여 수집된 침전물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, *n*-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 **152**를 얻었다.

[0513] 오렌지색 오일; 수득율: 63.7 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.21 (4H, dd, $J = 8.30, 8.15\text{Hz}$), 6.17 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.28-7.37 (9H, m), 7.40-7.60 (7H, m), 7.95 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.20\text{Hz}$).

[0514] **2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 다이하이드로젠 포스페이트 (153)**. 화합물 **152** (894.8 mg, 1.55 mmol)의 무수 메탄올 (40 mL) 현탁액을 25°C , 10% Pd/C (456.7 mg) 존재 하에서 15분 동안 수소화하였다. 상기 촉매 및 침전물을 여과하고, 여과물을 10 % 소듐바이카르보네이트(NaHCO₃) 수용액에 용해시킨 다음, 재여과하였다. 상기 여과액을 염산 수용액으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집

된 침전물을 아세톤으로 세척하여 화합물 **153**을 얻었다.

[0515] 황색 고체; 수득율: 94.1 %; ESI-MS (Negative mode): m/z 394 $[M-H]^+$; ^1H -NMR (D_2O + NaOD, 500 MHz): δ 6.13 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.50 (1H, ddd, J = 8.23, 7.33, 1.20 Hz), 7.55-7.58 (2H, m), 7.62-7.70 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.53 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.96 Hz); ^{13}C -NMR (D_2O + NaOD, 125 MHz): δ 98.65, 102.15, 103.54, 109.80, 110.00, 118.35, 125.66, 126.37, 126.84, 127.40, 128.34, 128.97, 130.89, 133.50, 138.15, 146.58, 147.34, 151.27, 158.15, 158.23.

[0516] *N*-(6-아세틸-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-벤조퓨란-3-카복스아마이드 (**155**). 화합물 **154** (5.0 mmol)을 용해시킨 200 mL의 무수 톨루엔 용액에 트라이에틸아민 (4 mL) 및 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시 아세트페논 (**148**) (5 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 20 ± 2 °C에서 24시간 동안 교반한 후, 유기용매를 증발시켰다. 남은 잔류물을 아세톤 및 에탄올로 세척하고, 아세톤 또는 에탄올로 재결정하여 화합물 **155**를 얻었다.

[0517] 옅은 황색 고체; mp 144-145 °C; ESI-MS (Positive mode): m/z 324 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.63 (3H, s), 6.19 (2H, s), 7.41-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6, 6.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.71 (1H, s), 12.63 (1H, s); IR (KBr): 1635, 1677 (C=O) cm^{-1} .

[0518] 2-(3-벤조[*b*]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (**156**). 화합물 **155** (2.95 mmol)의 *t*-부틸 알코올 (100 mL) 현탁액에 포타슘 *t*-부톡사이드 (1.66 g, 14.7 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤 가스(Ar_2) 존재 하에서 12시간 동안 환류교반하고, 냉각시킨 후, 10 % 암모니움 클로라이드 용액(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 고체 침전물을 여과하고, 여과하여 수집된 침전물을 에탄올로 세척하였다. 혼합 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에탄올 = 16:1 - 10:1)로 정제하여 화합물 **156**을 얻었다.

[0519] 옅은-황색 고체; 수득율: 17 %; mp > 315°C; ESI-MS (Positive mode): m/z 306 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.12 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.52 (1H, s); IR (KBr): 1626 (C=O) cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{18}H_{11}NO_4$: C, 70.82; H, 3.63; N, 4.59. Found: C, 70.52; H, 3.95; N, 4.21.

[0520] 다이벤질 2-(3-벤조[*b*]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트 (**157**). 화합물 **151** (0.04 g, 0.13 mmol)을 용해시킨 무수 테트라하이드로퓨란(THF) (40 mL) 용액을 교반시키면서, 0 ± 1 °C에서 60 % 소듐하이드라이드(NaH, 천연오일 포함) (48.0 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 테트라벤질 피로포스페이트(tetrabenzyl pyrophosphate) (139.8 mg, 0.26 mmol)를 첨가한 다음, 60분 동안 교반을 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 테트라하이드로퓨란(THF)로 세척하였다. 여과물을 30 °C 이하에서 감압 농축하였다. 남은 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에탄올 = 16:1 - 10:1)로 정제하여 화합물 **157**을 얻었다.

[0521] 백색 고체; 수득율: 86.8 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 566 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.24 (4H, dd, J = 9.5, 9.5 Hz), 6.15 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.34-7.42 (12H, m), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.59 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 7.5 Hz); ^{13}C -NMR (D_2O + NaOD, 125 MHz): δ 70.67, 70.63, 97.30, 100.00, 101.87, 105.93, 106.72, 111.48, 116.94, 121.76, 122.62, 123.51, 124.82, 125.66, 128.20, 128.72, 128.96, 134.98, 144.59, 147.92, 148.43, 150.97, 151.43, 153.47, 156.06.

[0522] 2-(3-벤조[*b*]퓨릴)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 다이하이드로젠 포스페이트 (**158**). 화합물 **157** (80.1 mg, 0.14 mmol)의 무수 메탄올 (40 mL) 현탁액을 25 °C, 10% Pd/C (40.0 mg) 존재 하에서 15분 동안 수소화하였다.

상기 촉매 및 침전물을 여과하고, 여과물을 10 % 소듐바이카르보네이트(NaHCO_3) 수용액에 용해시킨 다음, 재여과하였다. 상기 여과액을 염산 수용액으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 여과되어 수집된 침전물을 아세톤으로 세척하여 화합물 **158**을 얻었다.

[0523] 백색 고체; 수득율: 46.3 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ESI-MS (Negative mode): m/z 384 $[\text{M}-\text{H}]^-$; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O + NaOD, 500 MHz): δ 6.12 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.40 (1H, s).

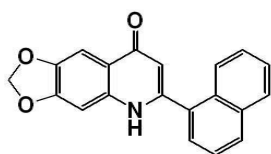
[0524] III-2. 항암 활성

[0525] 생체 외(in vitro) 실험

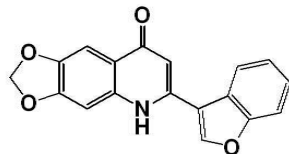
[0526] MTT (3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-2,5-다이페닐테트라졸리움 브로마이드) 분석.^{21, 22} HL-60, HCT-116, A549, Hep 3B, KB, Kb-VIN 및 DU145 세포주를 지시기간 동안 시험 화합물로 처리하였다. 처리 후에 세포를 PBS로 1회 세척하고, 2시간 동안 MTT (Sigma, St. Louis, MO, USA)로 배양하였다. 포르마잔 침전물(formazan precipitate)을 다이메틸설폭사이드(DMSO) 150 μL 내에 용해시키고, 흡수물(absorbance)을 570 nm에서 ELISA 판독기로 측정하였다.

[0527] 결과

[0528] 표 5는 화합물 **151** 및 **156**의 생체 외 세포독성 실험으로부터 얻은 IC_{50} (μM)을 나타낸다.



151 (JMC-39)



156 (JMC-37)

[0529]

표 5

화합물	HL-60	HCT-116	A549	Hep 3B	KB	Kb-VIN	DU145
151	0.07	0.07	0.13	0.07	0.13	0.19	0.13
156	0.03	0.05	2.98	0.09	1.05	0.59	1.87

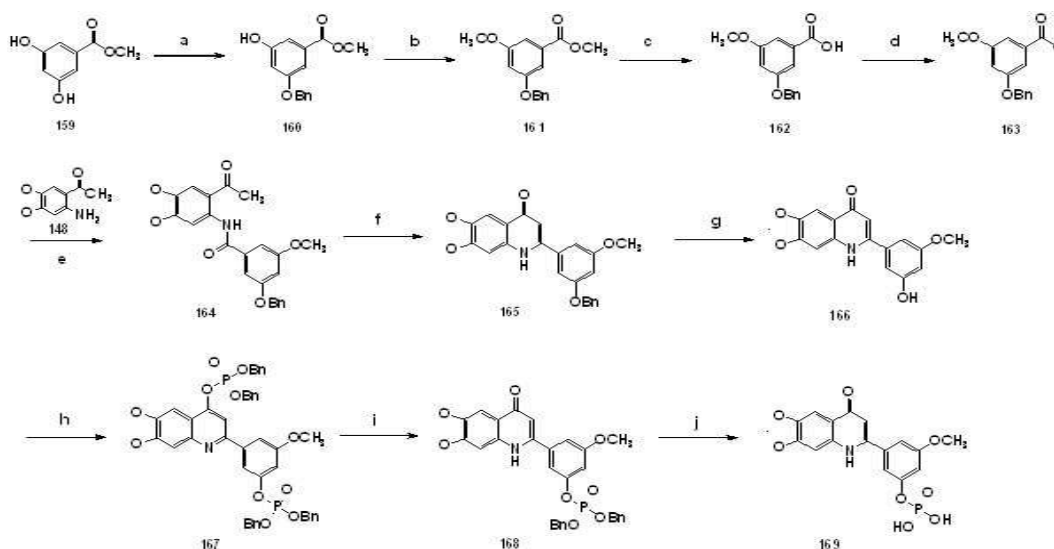
[0531] * 분석하지 않음.

[0532] IV. D 시리즈

[0533] 화학적 합성

[0534] 화합물 **159**는 반응식 13의 합성 방법에 따라 포스페이트 (**169**)로 유도된다. 나타난 바와 같이, 화합물 **159**로부터 단계 a-d를 통하여 얻은 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조일 클로라이드 (**163**)은 *N*-(6-아세틸벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조아마이드 (**164**)를 얻기 위하여 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시 아세트페논 (**148**)과 테트라하이드로퓨란(THF)/트라이에틸아민에서 반응시켰다. 또한, 화합물 **164**는 화합물 **165**를 제조하기 위하여 소듐하이드록사이드(NaOH)/1,4-다이옥산 존재 하에서 환류교반하였다. 연속적으로, 단계 g-j를 통하여 목적화합물 **167**을 백색 고체로서 얻었다.

[0535] [반응식 13]



Reagents and conditions: (a) benzyl bromide, K_2CO_3 , acetone; (b) iodomethane, K_2CO_3 , acetone; (c) NaOH, H_2O , ethanol; (d) thionyl chloride, dimethyl formamide, toluene; (e) THF/triethylamine, 22-25 °C; (f) NaOH, 1,4-dioxane, reflux; (g) H_2 , Pd/C, MeOH; (h) tetrabenzyl pyrophosphate, NaH/THF; (i) MeOH, 48hrs; (j) H_2 , Pd/C, MeOH

[0536]

[0537] 실시예

[0538] **일반적인 실험 과정.** 모든 용제 및 시약은 시판되는 것을 구입하였고, 더이상의 정제는 하지 않았다. 모든 반응은 형광 지시제(fluorescent indicator)를 포함하는 머트 플레이트(Merck plate)를 사용하여 얇은 막 크로마토그래피(TLC)로 관찰되었다(TLC silica gel 60 F₂₅₄). 다음의 흡광제는 컬럼 크로마토그래피를 수행하는데 사용되었다: 실리카 겔 60(silica gel 60, Merck, particle size 0.063-0.200 mm). 용융점은 야나코 MP-500D 용융점 측정 장치(Yanaco MP-500D melting point)로 측정하였으며, 수정하지 않았다. IR 스펙트럼은 포타슘브로마이드(KBr) 펠렛(pellet) 형태로 시마즈 IR-프레스티지-21 분광기(Shimadzu IR-Prestige-21 spectrophotometers) 상에 기록되었다. NMR 스펙트라는 $CHCl_3$ 또는 DMSO에 용해시켜 브루커 어드밴스 DPX-200 FT-NMR 분광기(Bruker Avance DPX-200 FT-NMR spectrometer)로 얻었다. 다음의 약자를 사용하였다: s, 단중선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중 이중선; 및 m, 다중선. EI-MS 스펙트라는 HP 5995 GC-MS 기기를 이용하여 측정하였다. ESI-MS 스펙트라는 Finnigan LCQ ion-trap mass spectrometer(TSQ Quantum Thermo Finnigan Corporation, San Jose, CA)를 이용하여 측정하였다. 원소분석(Elemental analysis) (C, H 및 N)은 펄킨-엘머 2400 시리즈 II CHNS/O 분석기(Perkin-Elmer 2400 Series II CHNS/O analyzer) 또는 Elementar vario EL III Heraeus CHNOS Rapid F002로 측정되었고, 분석 결과는 계산값의 $\pm 4\%$ 이내였다.

[0539] 메틸 3-(벤질옥시)-5-하이드록시벤조에이트 (160)

[0540] 8.40 g (0.05 mmol) 메틸 3, 5-다이하이드록시벤조에이트 (159) 및 7.60 g (0.055 mmol)의 포타슘 카르보네이트가 용해된 250 mL 아세톤 용액을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 8.55 g (0.05 mmol)의 벤질 브로마이드가 용해된 100 mL의 아세톤 용액을 첨가하였다. 상기 현탁액을 24시간 동안 환류교반하였다. 제조된 고체를 여과하고, 여과액의 유기용매를 증발시켰다. 남은 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 화합물 160을 얻었다.

[0541] 백색 고체; 수득율: 34 %; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.92 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.35, 2.20$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.27-7.28 (2H, m), 7.34-7.45 (5H, m); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 52.34, 70.27, 107.44, 108.08, 109.48, 127.53 (2C), 128.11, 128.60 (2C), 131.99, 136.41, 137.45, 156.80, 160.00.

[0542] 메틸 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조에이트 (161)

[0543] 4.0 g (0.0165 mmol)의 메틸 3-(벤질옥시)-5-하이드록시벤조에이트 (160), 6.84 g (0.0495 mmol)의 포타슘 카르보네이트, 및 11.71 g (0.0825 mmol)의 아이오도메탄이 현탁된 200 mL의 아세톤을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과한 후, 여과액의 유기용매를 증발시키고, 남은 잔류물을 물로 세척하여 메틸 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조에이트 (161)를 얻었다.

[0544] 백색 고체; 수득율: 85 %; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.74 (1H, t, $J = 2.45$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 2.45, 1.22$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 2.45, 1.22$ Hz), 7.34-7.48 (5H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 52.22, 55.55, 70.24, 106.53, 107.47, 107.98, 127.54, 128.09, 128.59, 131.99, 136.44, 159.75, 160.61.

[0545] 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조산 (162)

[0546] 4.45 g (0.0174 mmol)의 메틸 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조에이트 (161)를 95 %의 에탄올 및 5 mL의 증류수의 혼합용액 120 mL에 현탁시켰다. 현탁액에 2.00 g (0.05 mmol)의 소듐하이드록사이드(NaOH)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 승온하여 1시간 동안 환류교반하였다. 상기 혼합물의 유기용매를 증발시키고, 남은 잔류물에 150 mL의 물을 부었다. 생성된 용액을 염산(HCl) 수용액으로 산성화한 후, 생성된 침전물을 여과하고, 물 및 아세톤으로 세척하여 화합물 162를 얻었다.

[0547] 백색 고체; 수득율: 90 %; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 3.81 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.74 (1H, t, $J = 2.45$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 2.45, 1.35$ Hz), 7.20-7.46 (6H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): δ 55.89, 69.94, 106.19, 107.57, 108.17, 128.12, 128.33, 128.90, 133.34, 137.22, 138.78, 159.88, 160.80, 167.36, 176.99.

[0548] 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조일 클로라이드 (163)

[0549] 200 mL의 무수 톨루엔에 3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조산(162)(2.57 g, 0.01 mmol) 및 티오닐 클로라이드(4.80g, 0.04 mmol)를 용해시킨다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 다이메틸 포름아미드(3 방울)를 첨가한다. 상기 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 증류하여 건조시켰다. 상기 잔류물은 별도의 정제없이 다음 단계에서 곧바로 사용하였다.

[0550] *N*-(6-아세틸벤조[d][1,3]다이옥솔-5일)-3-(벤질옥시)-5-메톡시벤조아미드 (164)

[0551] 화합물 163 (2.77 g, 0.01 mmol)을 용해시킨 200 mL의 무수 테트라하이드로퓨란(THF) 용액에 트라이에틸아민 (10 mL) 및 2-아미노-4,5-메틸렌다이옥시 아세트페논 (148) (1.79 g, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반시키고, 유기용매를 증발시켰다. 남은 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 다이클로로메탄:에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 화합물 164를 얻었다.

[0552] 회백색 고체; 수득율: 75 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 442 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 2.64 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.19 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 7.43$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.43$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.43$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.34 (1H, s), 13.06 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): δ 29.32, 55.99, 70.12, 98.96, 100.77, 102.91, 105.03, 105.67, 106.45, 111.25, 116.53, 128.28, 128.30, 128.95, 136.90, 137.05, 138.27, 143.11, 152.68, 160.28, 161.20, 164.99, 200.00.

[0553] 2-(3-벤질옥시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (165)

- [0554] 화합물 **164** (3.33 g, 0.0079 mmol)를 용해시킨 200 mL의 1,4-다이옥소(dioxane) 용액에 소듐하이드록사이드(NaOH) (2.50 g, 0.0635 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 24시간 동안 환류교반하였다. 반응 혼합물의 유기용매를 증발시킨 후, 100 mL의 10 % 암모늄 클로라이드 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과한 후 물 및 아세톤으로 세척하여 화합물 **165**를 얻었다.
- [0555] 회백색 고체; 수득율: 75 %; mp 235-238 °C; ESI-MS (Positive mode): m/z 402 $[M+H]^+$; ESI-MS (Negative mode): m/z 400 $[M-H]^-$; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.16 (2H, s), 6.31 (1H, s, br), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.36-7.50 (6H, m), 11.50 (1H, s, br); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 56.04, 70.10, 97.72, 101.76, 102.40, 103.14, 105.95, 106.60, 107.15, 110.00, 120.46, 128.25, 128.42, 128.96, 137.27, 137.82, 145.66, 151.57, 160.31, 161.23, 175.40.
- [0556] **2-(3-하이드록시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (166)**
- [0557] 0.5 g (1.245 mmol)의 화합물 **165** 및 0.25 g의 팔라듐(Pd) (10 중량 % 활성탄소)를 60 mL의 메탄올에 현탁시키고, 상온, 수소 가스(H_2) 존재 하에서 교반하였다. 생성된 침전물은 여과하고, 여과된 침전물을 10% 소듐하이드록사이드(NaOH)dp 용해시킨 후, 여과하였다. 여과액을 염산(HCl) 수용액으로 산성화하고, 침전물을 여과한 후, 물과 아세톤으로 세척하여 화합물 **166**을 얻었다.
- [0558] 백색 고체; 수득율: 77 %; mp > 300 °C; ESI-MS (Positive mode): m/z 312 $[M+H]^+$, 408 $[M+Na]^+$; ESI-MS (Negative mode): m/z 310 $[M-H]^-$; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.80 (3H, s), 6.16 (2H, s), 6.24 (1H, s, br), 6.52 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, s), 9.91 (1H, s), 11.56 (1H, s, br); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 55.77, 97.83, 101.52, 102.39, 103.29, 104.31, 106.74, 107.17, 120.79, 136.78, 137.77, 145.69, 149.27, 151.57, 159.38, 161.24, 175.93.
- [0559] **다이벤질 2-(3-([비스-((벤질)옥시)]포스포릴)옥시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-일 포스페이트 (167)**
- [0560] 203.9 mg (0.65 mmol)의 화합물 **166**, 131.0 mg의 소듐하이드라이드(NaH, 60 %, 천연오일 포함) 및 705.4 mg (1.31 mmol)의 테트라벤질벤질피로포스페이트(tetrabenzyl pyrophosphate)를 20 mL의 무수 테트라하이드로퓨란(THF)에 현탁시켰다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 테트라하이드로퓨란(THF)로 세척하였다. 여과된 여과액을 30 °C 이하에서 감압농축하여 화합물 **167**을 얻었다.
- [0561] 황색 오일; 수득율: 85 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 832 $[M+H]^+$; ^1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.77 (3H, s), 5.12 (4H, d, J = 8.31 Hz), 5.17 (4H, d, J = 9.54 Hz), 6.09 (2H, s), 6.78 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.27-7.40 (22H, m), 7.52 (1H, d, J = 0.98 Hz); ^{13}C -NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 55.64, 70.01, 70.12, 70.53, 70.65, 97.16, 101.90, 106.07, 106.62, 110.04, 111.41, 111.52, 117.39, 117.53, 128.09, 128.14, 128.59, 128.67, 128.90, 134.91, 135.02, 135.38, 135.52, 141.49, 151.49, 151.64, 151.78, 153.74, 153.87, 154.86, 160.82.
- [0562] **2-(3-([비스-((벤질)옥시)]포스포릴)옥시-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (168)**
- [0563] 0.92 g (1.11 mmol)의 화합물 **167**을 100 mL의 메탄올 현탁액을 25 °C에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 톨아세테이트)로 정제하여 화합물 **168**을 얻었다.
- [0564] 백색 고체; 수득율: 45 %; ESI-MS (Positive mode): m/z 572 $[M+H]^+$, 594 $[M+Na]^+$; ESI-MS (Negative mode):

m/z 570 $[M-H]^-$; ^1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 3.64 (3H, s), 5.07 (4H, d, J = 9.20 Hz), 5.99 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.27-7.29 (22H, m), 7.59 (1H, s); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 55.57, 70.39, 70.43, 97.35, 101.83, 102.25, 107.57, 107.76, 107.82, 109.93, 110.00, 110.80, 110.90, 121.03, 128.09, 128.66, 128.87, 134.98, 134.02, 145.92, 148.07, 151.35, 151.40, 151.91, 160.90, 177.41.

[0565] 2-(3-(다이수소)포스페이트-5-메톡시페닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온 (169)

[0566] 38.9 mg (0.068 mmol)의 화합물 168 및 20 mg의 팔라듐(Pd) (10 중량 %, 활성탄소)을 현탁시킨 20 mL의 무수 메탄올을 상온에서 수소 가스(H_2) 존재 하에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 10% 소듐바이카르보네이트($NaHCO_3$) 수용액에 용해시킨 후, 재여과하였다. 여과액을 염산(HCl) 수용액으로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과한 후, 아세톤으로 세척하여 화합물 169를 얻었다.

[0567] 백색 고체; 수득율: 80 %; ESI-MS (Negative mode): m/z 390 $[M-H]^-$; ^1H -NMR (D_2O + NaOD, 500 MHz): δ 3.88 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.44 (1H, s); ^{13}C -NMR (D_2O + NaOD, 125 MHz): δ 55.74, 99.41, 101.53, 103.57, 105.41, 106.64, 107.14, 112.32, 120.87, 142.31, 145.41, 147.13, 150.33, 155.24, 157.79, 159.78, 172.61.

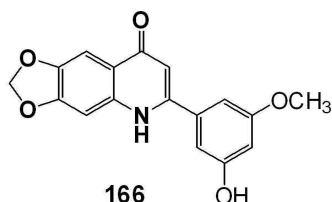
[0568] IV-2. 항암 활성

[0569] 생체 외(in vitro) 실험

[0570] MTT (3-(4,5-다이메틸티아졸-2-일)-2,5-다이페닐테트라졸리움 브로마이드) 분석.^{21, 22} HL-60, Hep 3B, H460, A498, Colo205 및 Detroit551 세포주를 지시기간 동안 시험 화합물로 처리하였다. 처리 후에 세포를 PBS로 1회 세척하고, 2시간 동안 MTT (Sigma, St. Louis, MO, USA)로 배양하였다. 포르마잔 침전물(formazan precipitate)을 다이메틸설폭사이드(DMSO) 150 μ L 내에 용해시키고, 흡수물(absorbance)을 570 nm에서 ELISA 관독기로 측정하였다.

[0571] I 결과

[0572] 표 6은 화합물 166의 생체 외(in vitro) 세포독성 실험으로부터 얻은 IC_{50} (μ M)을 나타낸다.



[0573]

표 6

화합물	HL-60	Hep 3B	H460	A498	Colo205	Detroit 551
166	0.4	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

[0575] 본 발명에 따른 대표 화합물들을 하기 표 7에 나타냈다.

[0576] [식 I]

[0577]

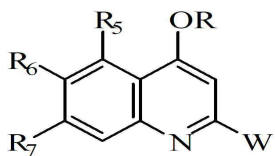


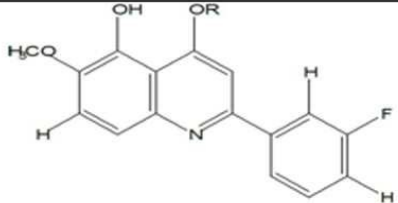
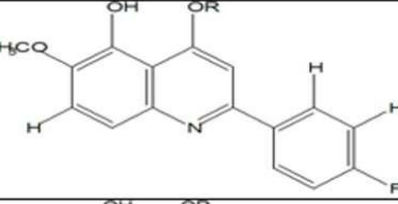
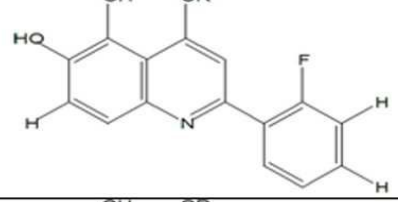
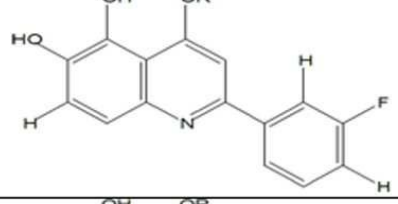
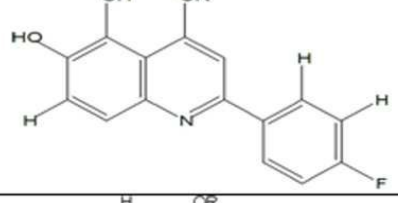
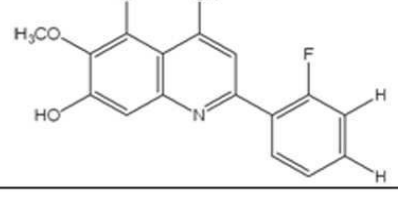
표 7

화합물	구조	화학명	식 I의 치환기
16		2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5 = 메톡시 R6 = 메톡시 R7 = 수소
17		2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = 메톡시 R6 = 메톡시 R7 = 수소
18		2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5 = 메톡시 R6 = 메톡시 R7 = 수소
19		2-(2-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5, R6 = 메틸렌다이옥시 R7 = 수소

[0578]

20		2-(3-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5, R6 = 메틸렌다이옥시 R7 = 수소
21		2-(4-플루오로페닐)-5,6-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5, R6 = 메틸렌다이옥시 R7 = 수소
22		7-벤질옥시-2-(2-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = O-벤질 R7 = 수소
23		7-벤질옥시-2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = O-벤질
24		7-벤질옥시-2-(4-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = O-벤질
37		2-(2-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 수소

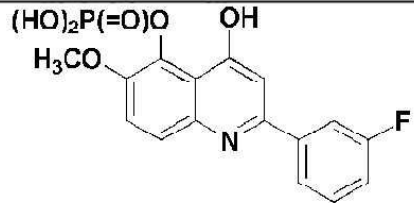
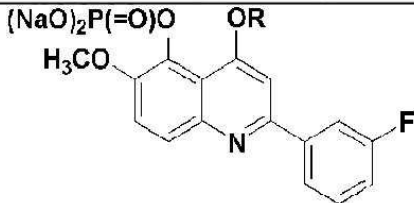
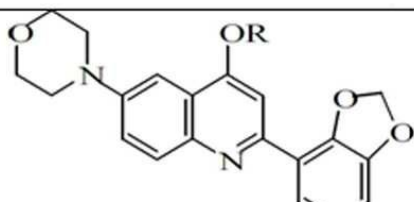
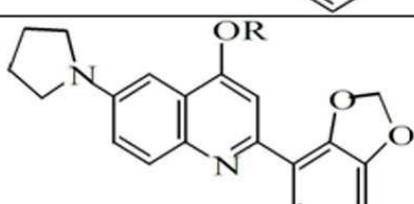
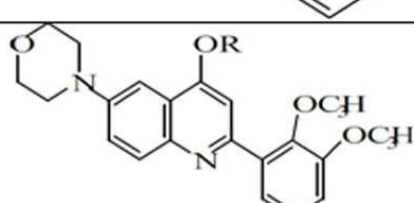
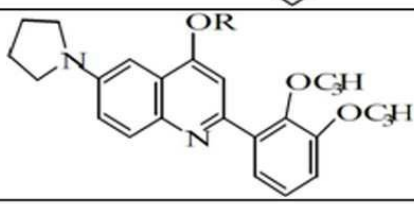
[0579]

38		2-(3-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 수소
39		2-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 수소
40		2-(2-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 하이드록실 R7 = 수소
41		2-(3-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 하이드록실 R7 = 수소
42		2-(4-플루오로페닐)-5,6-다이하이드록시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 하이드록실 R7 = 수소
43		2-(2-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 2-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 하이드록실

[0580]

44		2-(3-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 하이드록실
45		2-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-6-메톡시퀴놀린-4-온	R = H W = 4-플루오로페닐 R5 = 하이드록실 R6 = 메톡시 R7 = 하이드록실
48		2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이벤질 포스페이트)	R = PO(O-벤질)2 W = 3-플루오로페닐 R5 = OR8 R6 = 메톡시 R7 = 수소 R8 = P(=O)(O-벤질)2
49		2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이하이드로겐 포스페이트)	R = PO(OH)2 W = 3-플루오로페닐 R5 = OR8 R6 = 메톡시 R7 = 수소 R8 = - P(=O)(OH)2
50		2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시퀴놀린-4,5-다이일 비스(다이소듐 포스페이트)	R = PO(ONa)2 W = 3-플루오로페닐 R5 = OR8 R6 = 메톡시 R7 = 수소 R8 = P(=O)(ONa)2
51		다이벤질 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트	R = H W = 3-플루오로페닐 R5 = OR8 R6 = 메톡시 R7 = 수소 R8 = P(=O)(O-벤질)2

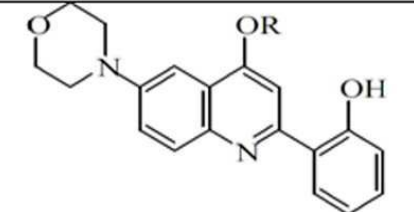
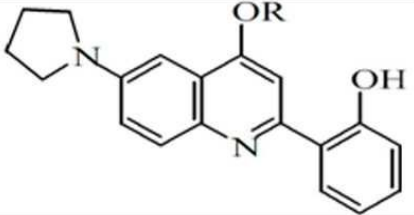
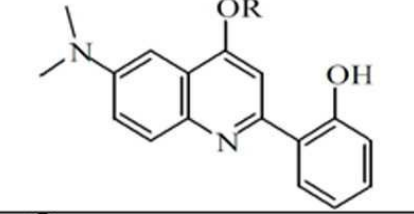
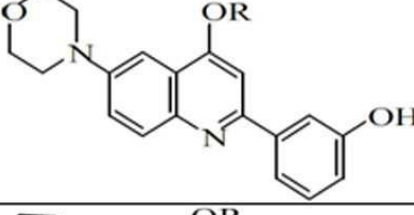
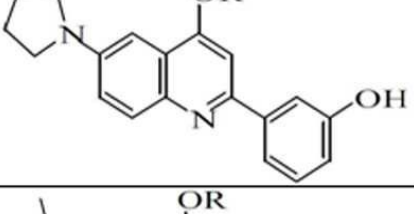
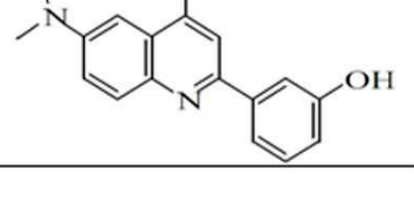
[0581]

52		2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 다이하이드로젠 포스페이트	$R = H$ $W = 3\text{-플루오로페닐}$ $R5 = OR8$ $R6 = \text{메톡시}$ $R7 = \text{수소}$ $R8 = P(=O)(OH)2$
53		소듐 2-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-4-옥소-1,4-다이하이드로퀴놀린-5-일 포스페이트	$R = H$ $W = 3\text{-플루오로페닐}$ $R5 = OR8$ $R6 = \text{메톡시}$ $R7 = \text{수소}$ $R8 = P(=O)(ONa)2$
124		2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-81-일)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	$R = H$ $W = \text{벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일}$ $R5 = \text{수소}$ $R6 = N\text{-몰폴리노}$ $R7 = \text{수소}$
125		2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	$R = H$ $W = \text{벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일}$ $R5 = \text{수소}$ $R6 = N\text{-피롤리디노}$ $R7 = \text{수소}$
126		2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	$R = H$ $W = 2,3\text{-다이메톡시페닐}$ $R5 = \text{수소}$ $R6 = N\text{-몰폴리노}$ $R7 = \text{수소}$
127		2-(2,3-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	$R = H$ $W = 2,3\text{-다이메톡시페닐}$ $R5 = \text{수소}$ $R6 = N\text{-피롤리디노}$ $R7 = \text{수소}$

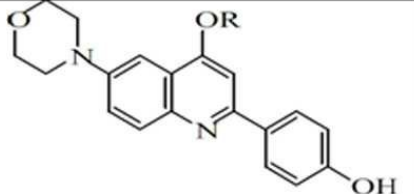
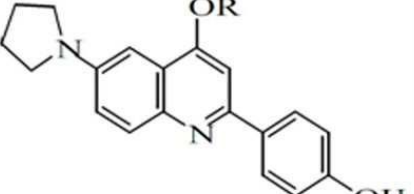
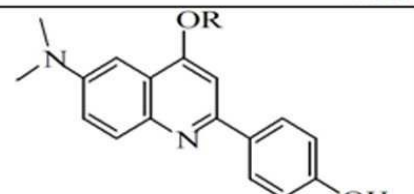
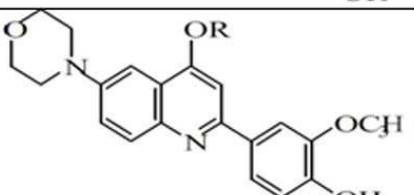
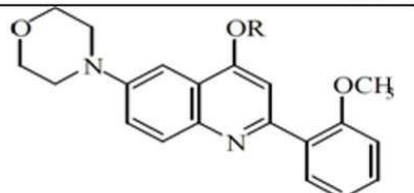
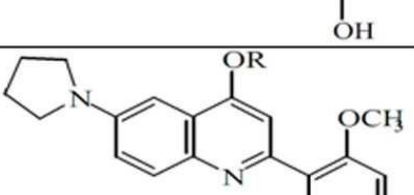
[0582]

128		2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H W = 2,5-다이메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-몰폴리노 R7 = 수소
129		2-(2,5-다이메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H W = 2,5-다이메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R7 = 수소
130		2-(2-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H W = 2-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-몰폴리노 R7 = 수소
131		2-(2-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H W = 2-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R7 = 수소
132		2-(4-메톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H W = 4-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-몰폴리디노 R7 = 수소
133		2-(4-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H W = 4-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R7 = 수소

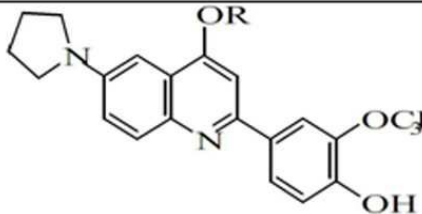
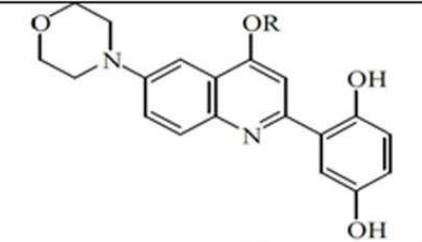
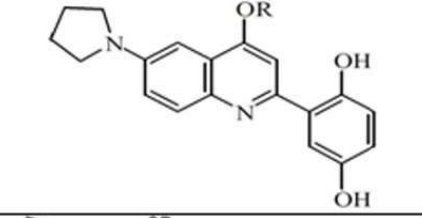
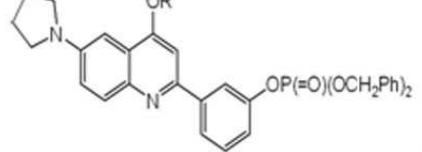
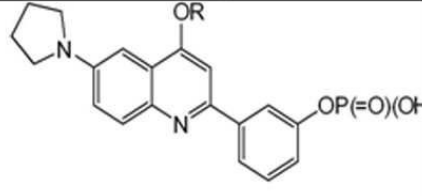
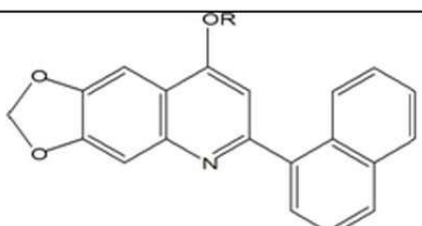
[0583]

134		2-(2-(4-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 2-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-몰폴리노
			R7 = 수소
135		2-(2-(4-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 2-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-피롤리디노
			R7 = 수소
136		2-(2-(4-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 2-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N,N-다이메틸아미노
			R7 = 수소
137		2-(3-(4-하이드록시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 3-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-몰폴리디노
			R7 = 수소
138		2-(3-(4-하이드록시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 3-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-피롤리디노
			R7 = 수소
139		2-(3-(4-하이드록시페닐)-6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 3-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N,N-다이메틸아미노
			R7 = 수소

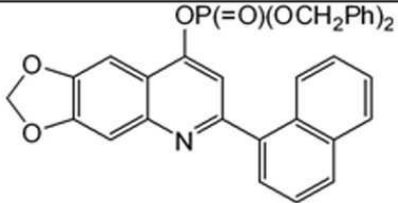
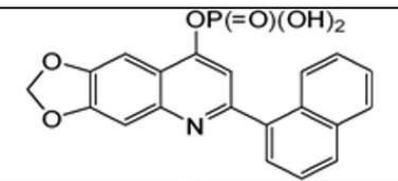
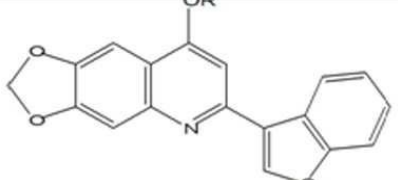
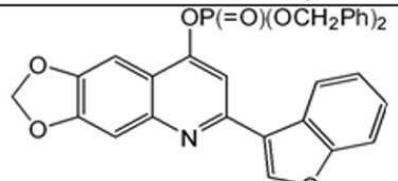
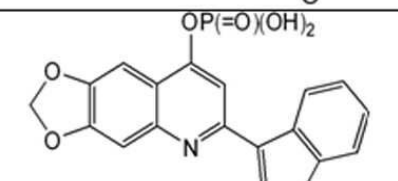
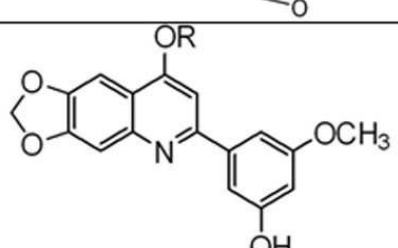
[0584]

140		2-(4-하이드록시페닐)- 6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 4-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-몰폴리노
			R7 = 수소
141		2-(4-하이드록시페닐)- 6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 4-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-피롤리디노
			R7 = 수소
142		2-(4-하이드록시페닐)- 6-다이메틸아미노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 4-하이드록시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N,N-다이메틸아미노
			R7 = 수소
143		2-(4-하이드록시-3-메 톡시페닐)-6-몰폴리노 퀴놀린-4-온	R = H
			W = 4-하이드록시-3-메톡 시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-몰폴리노
			R7 = 수소
143a		2-(5-하이드록시-2-메 톡시페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 5-하이드록시-2-메톡 시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-몰폴리노
			R7 = 수소
143b		2-(5-하이드록시-2-메 톡시페닐)-6-피롤리디 노퀴놀린-4-온	R = H
			W = 5-하이드록시-2-메톡 시페닐
			R5 = 수소
			R6 = N-피롤리디노
			R7 = 수소

[0585]

144		2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R = H W = 4-하이드록시-3-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R7 = 수소
144a		2-(2,5-다이하이드록시-페닐)-6-몰폴리노퀴놀린-4-온	R, R5 및 R7 = H W = 2,5-다이하이드록시페닐 R6 = N-몰폴리노
144b		2-(2,5-다이하이드록시-페닐)-6-피롤리디노퀴놀린-4-온	R, R5 및 R7 = H W = 2,5-다이하이드록시페닐 R6 = N-피롤리디노
146		다이벤질 3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 포스페이트	R = H W = 3-OR8-페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R8 = P(=O)(O-벤질)2
147		3-(4-옥소-6-(피롤리딘-1-일)-1,4-다이하이드로퀴놀린-2-일)페닐 다이하이드로젠 포스페이트	R = H W = 3-OR8-페닐 R5 = 수소 R6 = N-피롤리디노 R8 = P(=O)(OH)2
151 (JMC-39)		2-(1-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 나프타-1-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시

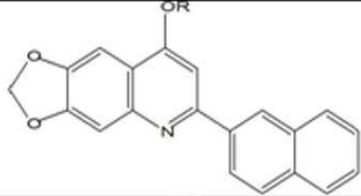
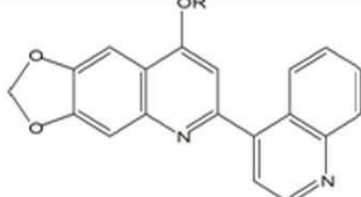
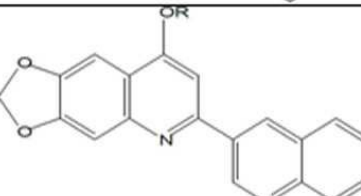
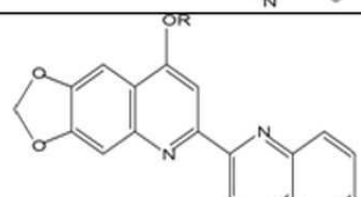
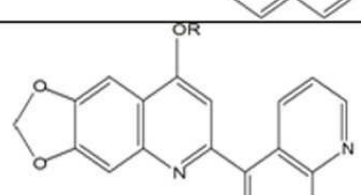
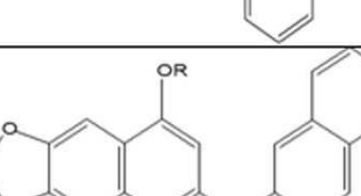
[0586]

152		다이벤질 2-(1-나프탈레닐)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-일 포스페이트	$R = P(=O)(O-벤질)_2$
			W = 나프타-1-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
153		2-(1-나프탈레닐)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-일 다이하이드로겐 포스페이트	$R = P(=O)(OH)_2$ W = 나프타-1-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
156 (JMC-3 ?)		2-(3-벤조[b]퓨릴)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-온	R = H W = 벤조[b]퓨란-3-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
157		다이벤질 2-(3-벤조[b]퓨릴)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-일 포스페이트	$R = P(=O)(O-벤질)_2$ W = 벤조[b]퓨란-3-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
158		2-(3-벤조[b]퓨릴)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-일 다이하이드로겐 포스페이트	$R = P(=O)(OH)_2$ W = 벤조[b]퓨란-3-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
166		2-(3-하이드록시-5-메 톡시페닐)-6,7-메틸렌 다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 3-OR8-5-메톡시페닐 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시

[0587]

167		다이벤질 2-(3-([비스-[(벤질)옥 시]]포스포릴)옥시-5- 메톡시페닐)-6,7- 메틸렌다이옥시퀴놀린- 4-일 포스페이트	R 및 R8 = P(=O)(O-벤질)2 W = 3-OR8-5-메톡시페닐 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
168		2-(3-([비스-[(벤질)옥 시]]포스포릴)옥시-5- 메톡시페닐)-6,7-메틸 렌다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 3-OR8-5-메톡시페닐 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시 R8 = P(=O)(O-벤질)2
169		2-(3-(다이수소)포스페 이트-5-메톡시페닐)-6, 7-메틸렌다이옥시퀴놀 린-4-온	R 및 R5 = H W = 3-OR8-5-메톡시페닐 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시 R8 = P(=O)(OH)2
JMC-1		2-(3-벤조[<i>b</i>]티오펜)-6, 7-메틸렌다이옥시퀴놀 린-4-온	R 및 R5 = H W = 벤조[<i>b</i>]티오펜-3-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-36		2-(2-벤조-6,7-메틸렌 다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 벤조[<i>b</i>]티오펜-2-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-38		2-(2-벤조[<i>b</i>]퓨릴)-6,7 -메틸렌다이옥시퀴놀린 -4-온	R 및 R5 = H W = 벤조[<i>b</i>]퓨릴-2-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥소(다이 옥스)일

[0588]

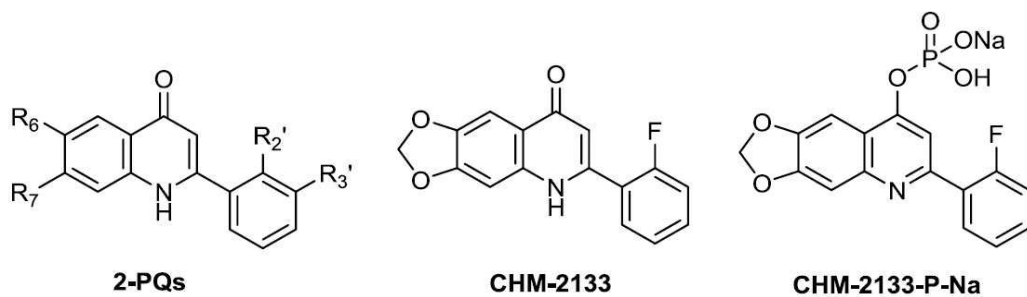
JMC-40		2-(2-나프탈레닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 나프타-2-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-41		2-(4-퀴놀리닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 퀴놀린-4-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-42		2-(3-퀴놀리닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 퀴놀린-3-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-43		2-(2-퀴놀리닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R 및 R5 = H W = 퀴놀린-2-일 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-44		2-(5-퀴놀리닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 퀴놀린-5-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시
JMC-45		2-(1-안트라세닐)-6,7-메틸렌다이옥시퀴놀린-4-온	R = H W = 안트라센-1-일 R5 = 수소 R6 및 R7 = 메틸렌다이옥시

[0589]

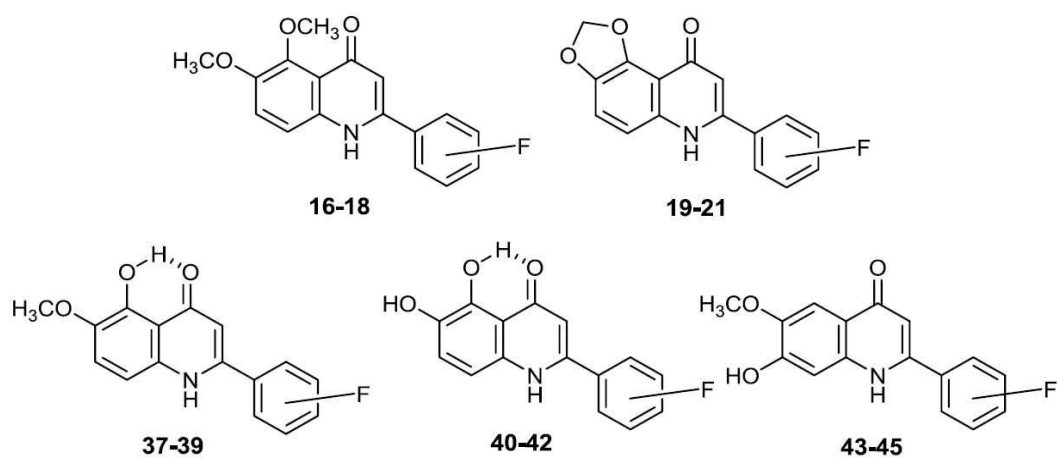
[0590] 본 발명에 따른 실시예에서 상술한 것은 단지 표시 및 설명을 목적으로 기술된 것이며, 본 발명을 정확한 형태의 명세서로서 완전하거나 또는 제한하려는 것은 아니다. 본 실시예(embodiments) 및 예시(examples)는 본 발명의 원리, 및 이 분야의 다른 전문가들이 본 발명, 다양한 실시예 및 다양한 변형으로 의도된 실질적 용도로서 적절하게 사용하기 위한 시행방법을 설명하기 위하여 선택되고 설명되었다. 따라서, 본 발명의 범위는 여기서 상술된 설명 및 예시적인 실시예보다는 첨부된 청구항으로 정의된다.

도면

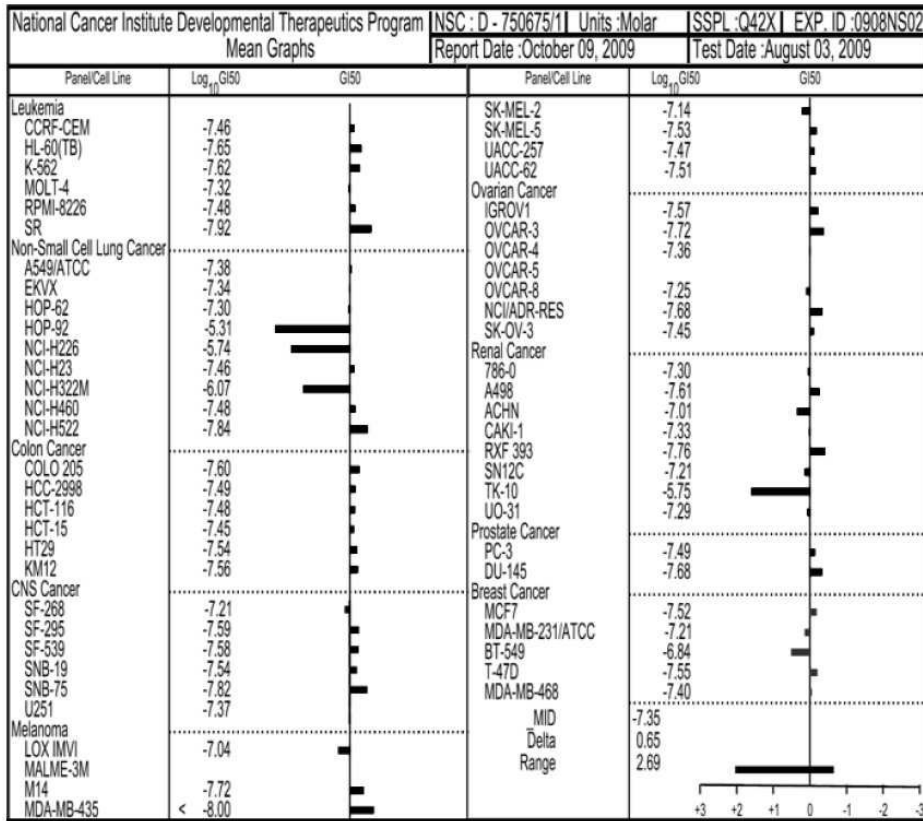
도면1



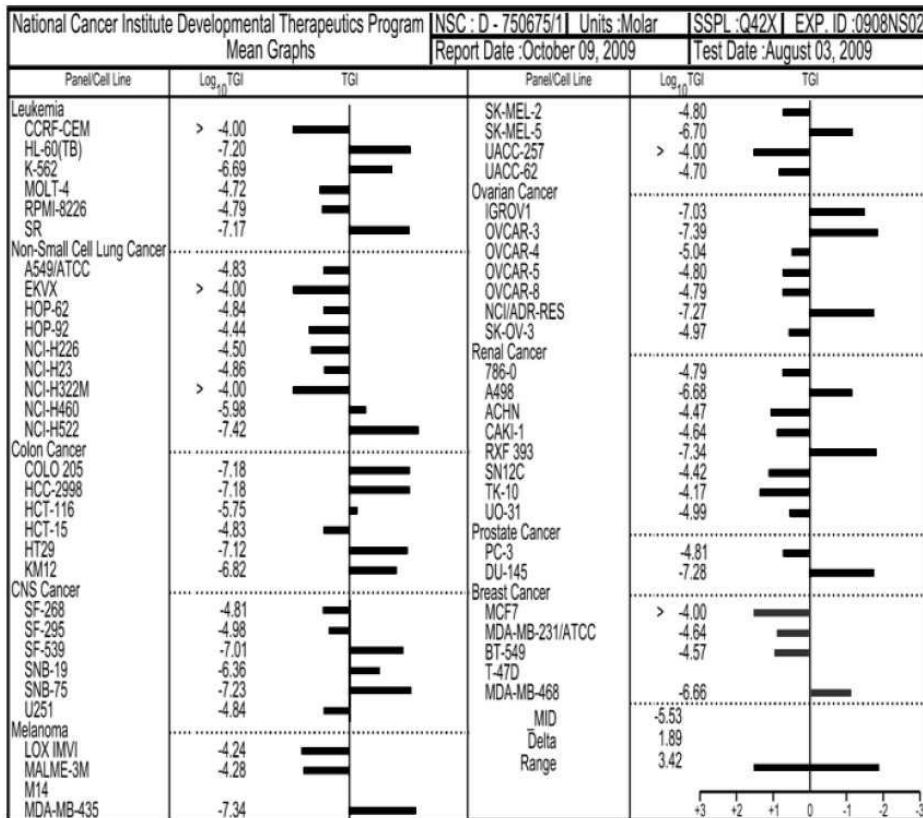
도면2



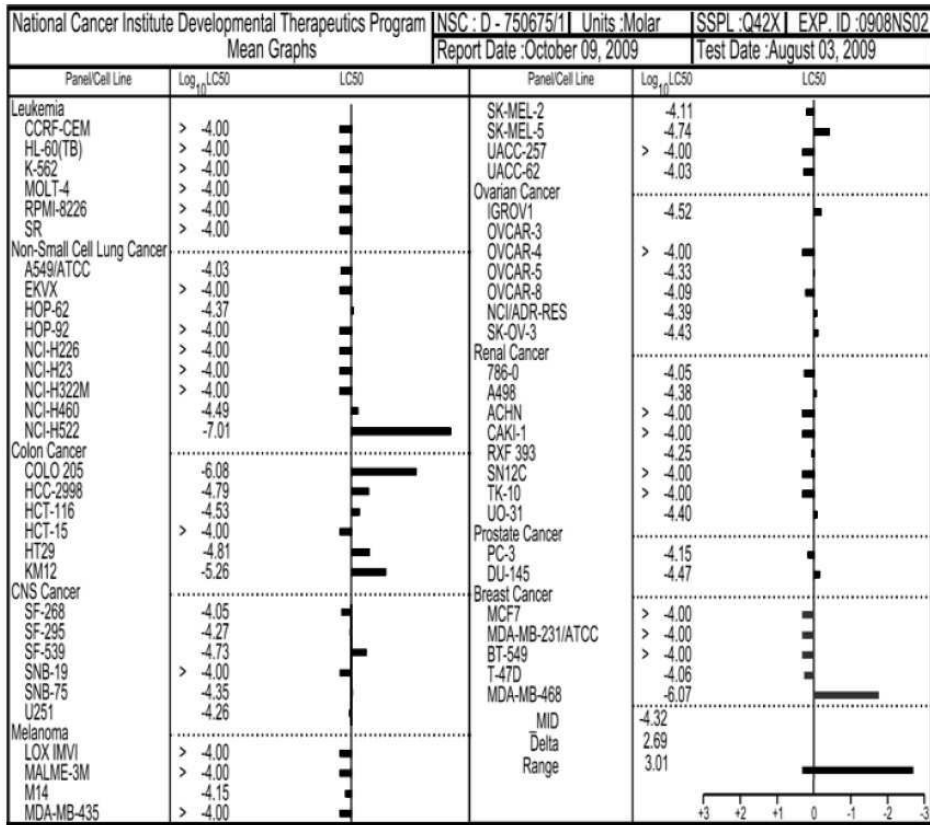
도면3a



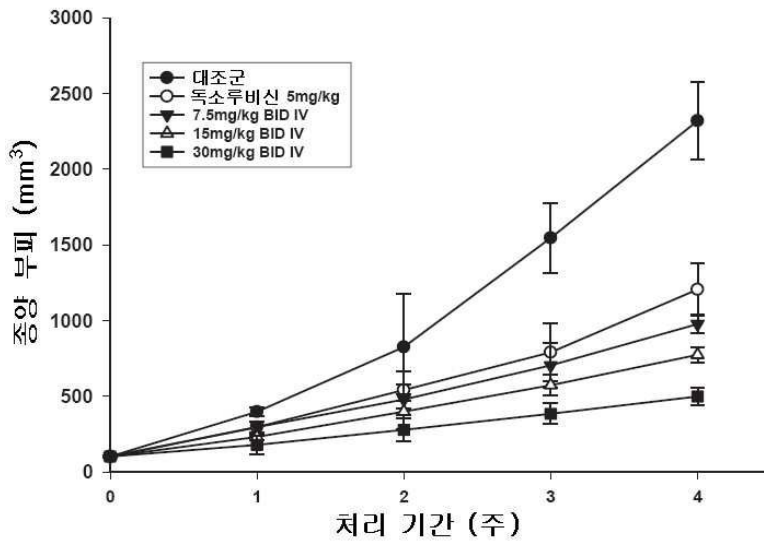
도면3b



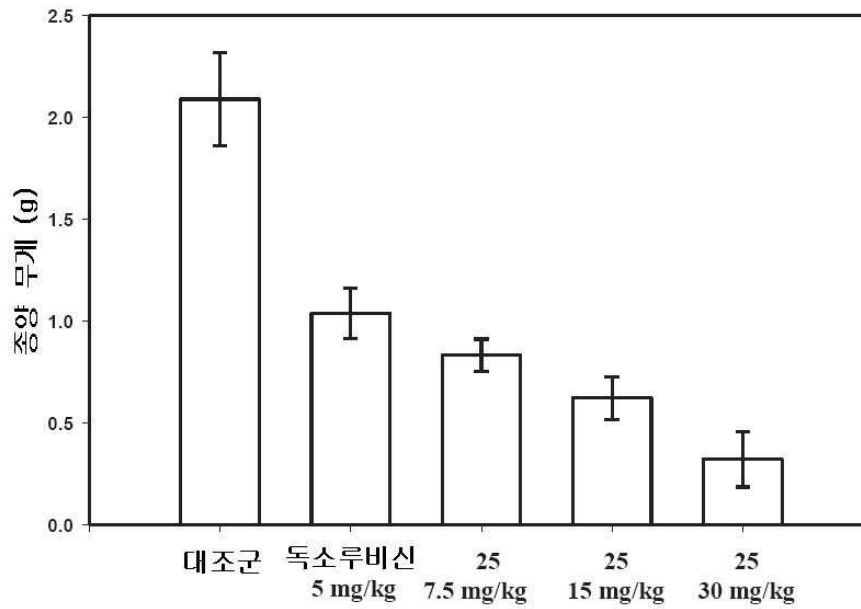
도면3c



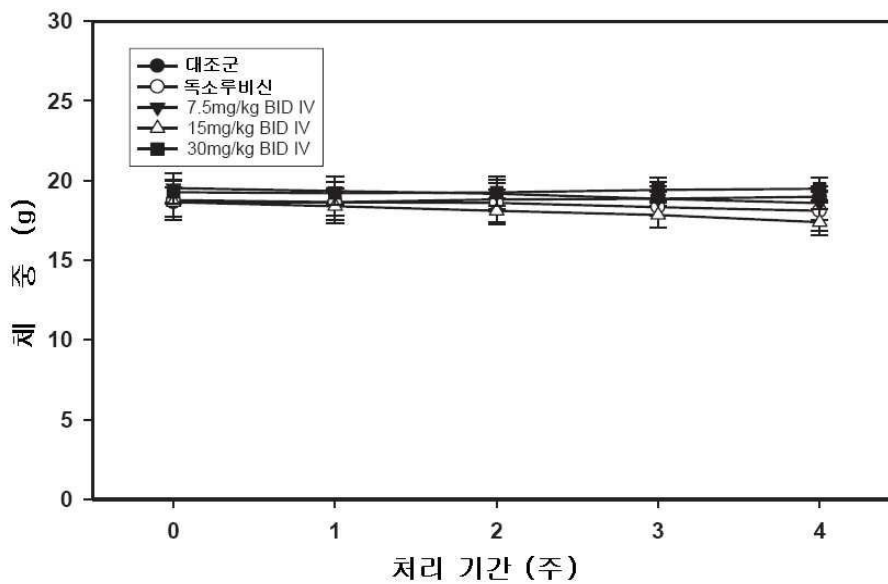
도면4a



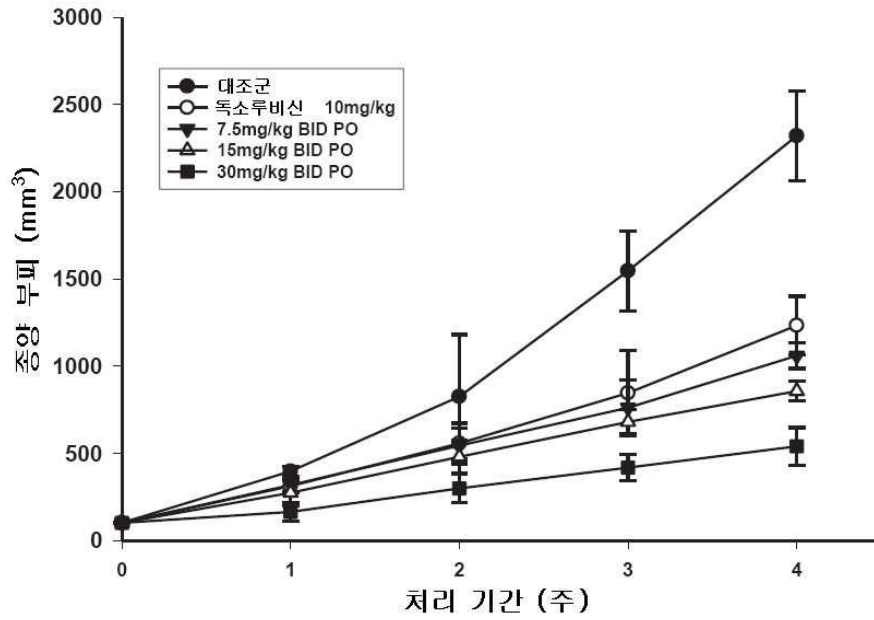
도면4b



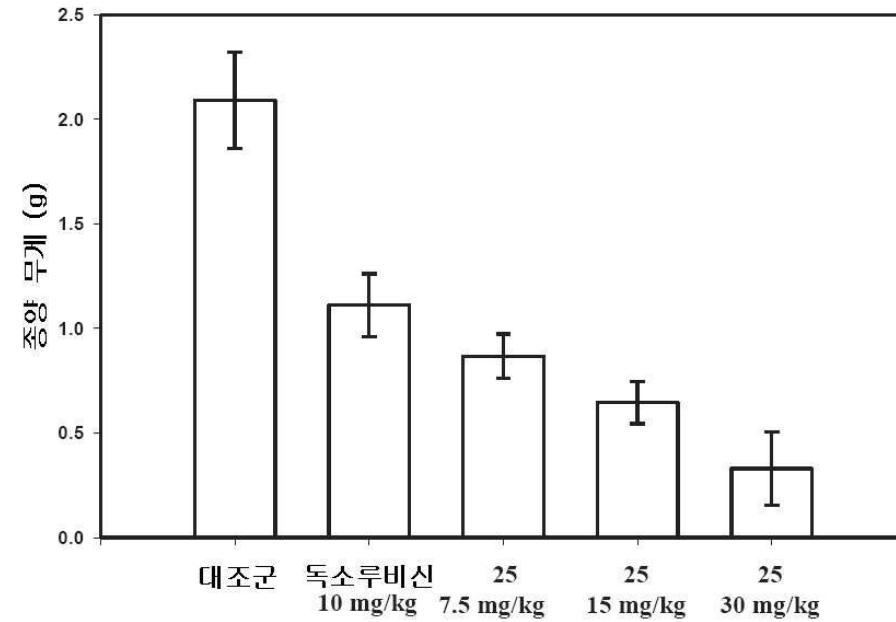
도면4c



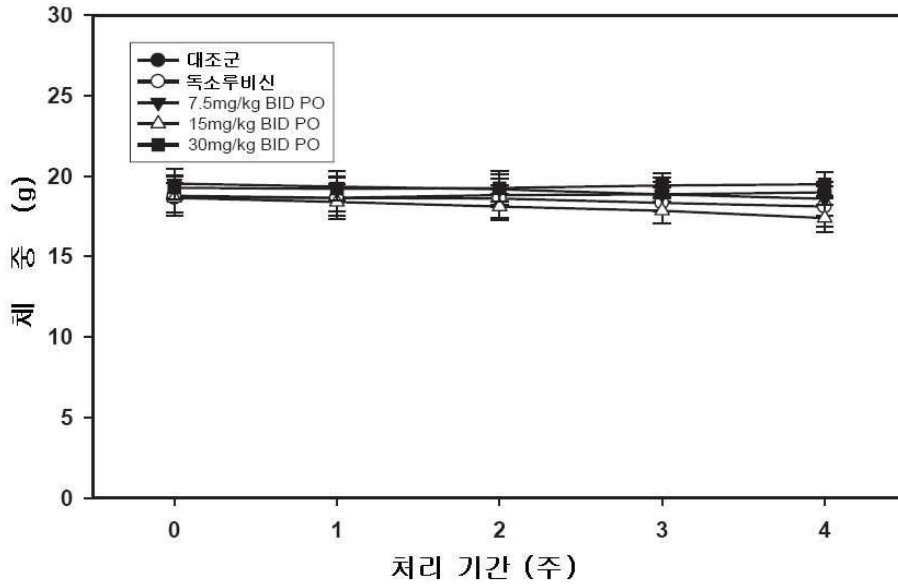
도면4d



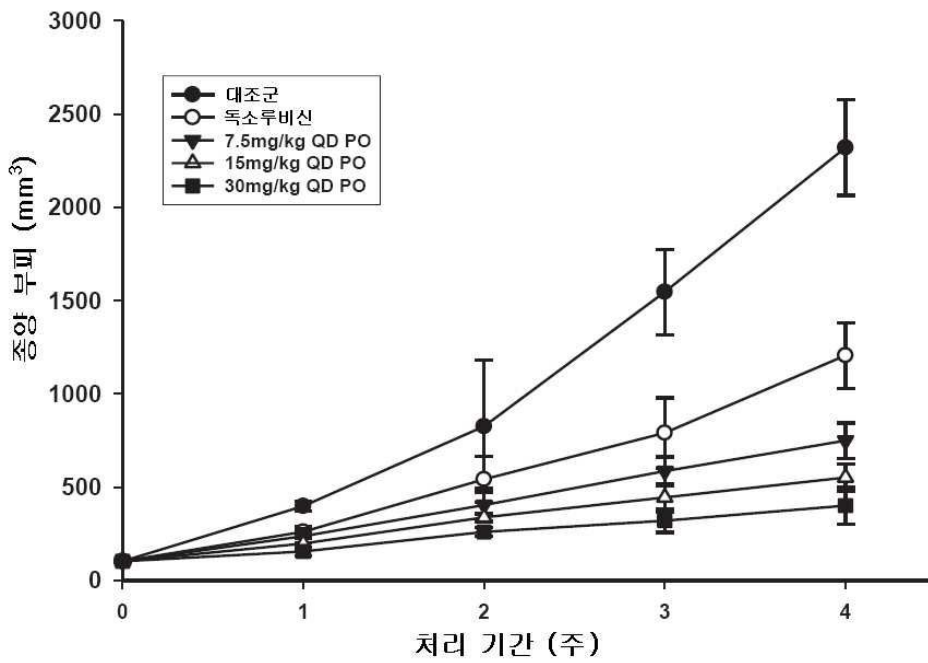
도면4e



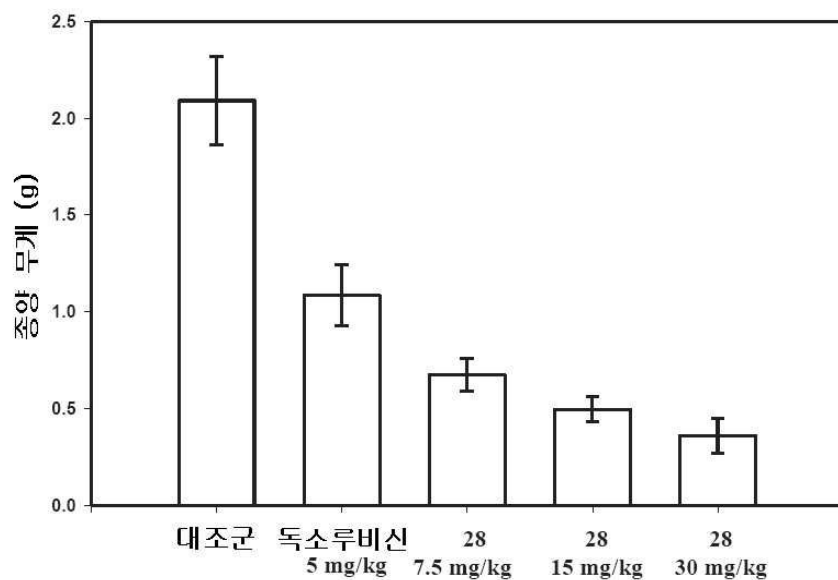
도면4f



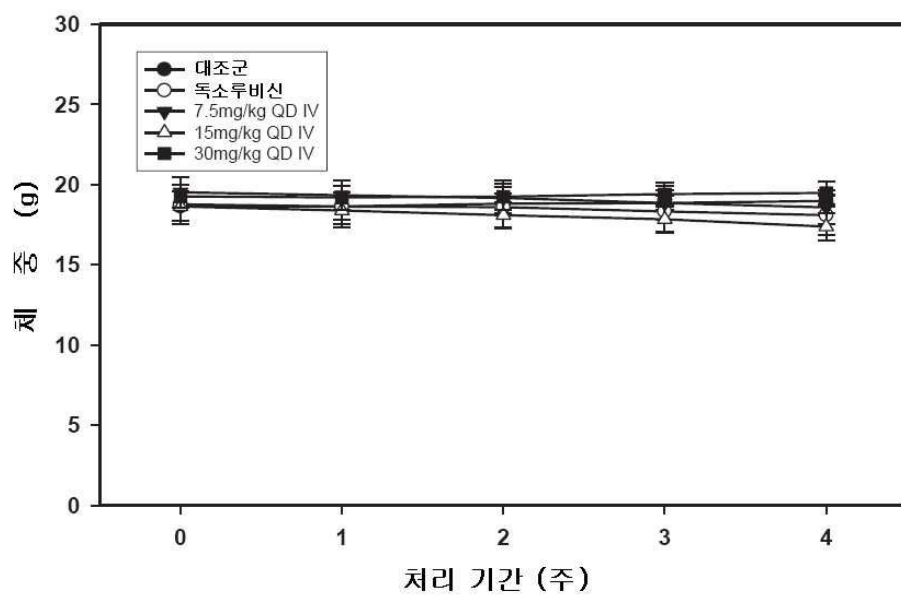
도면5a



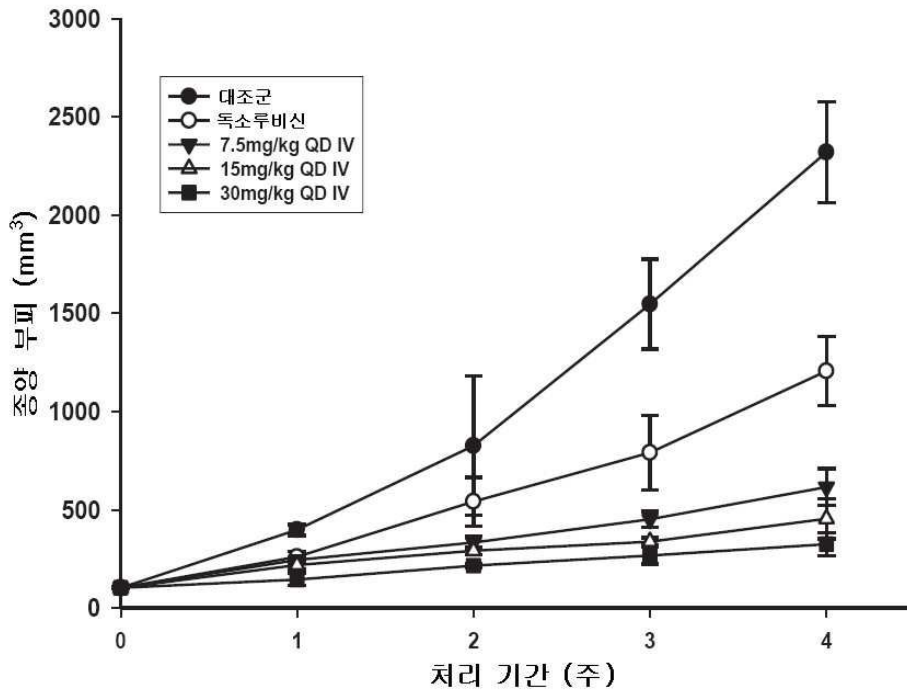
도면5b



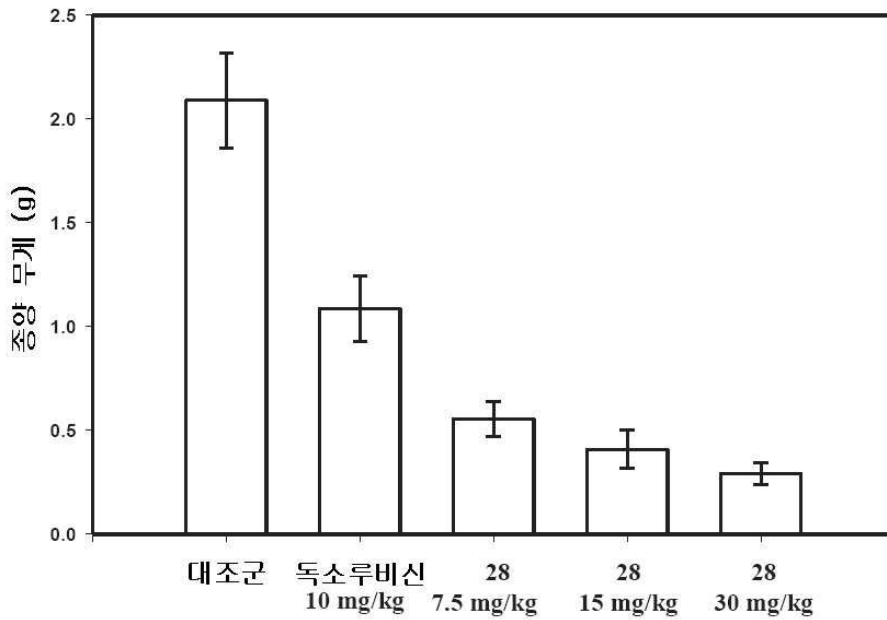
도면5c



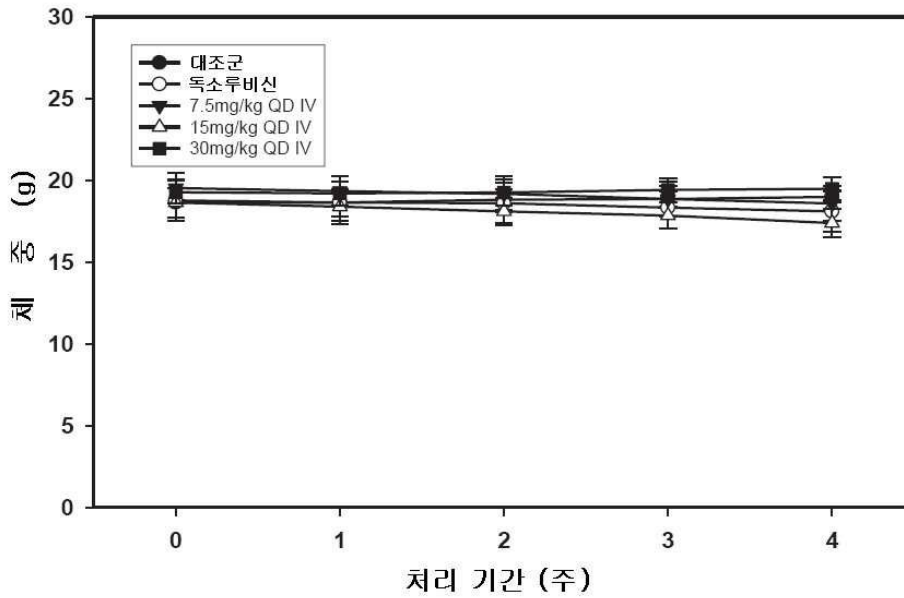
도면5d



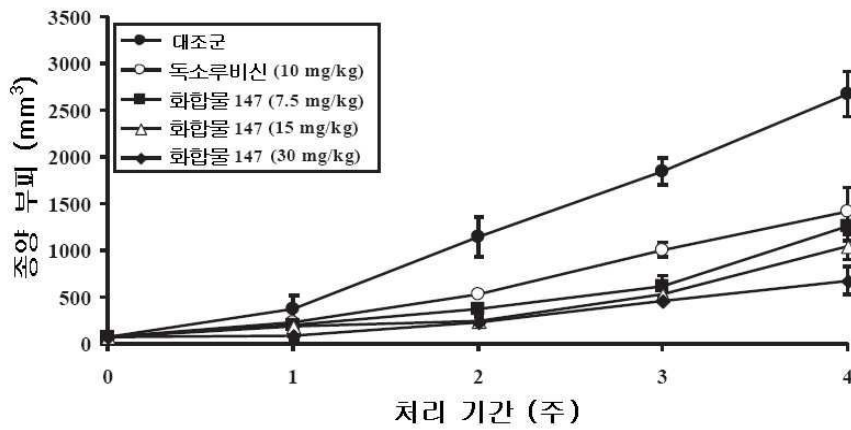
도면5e



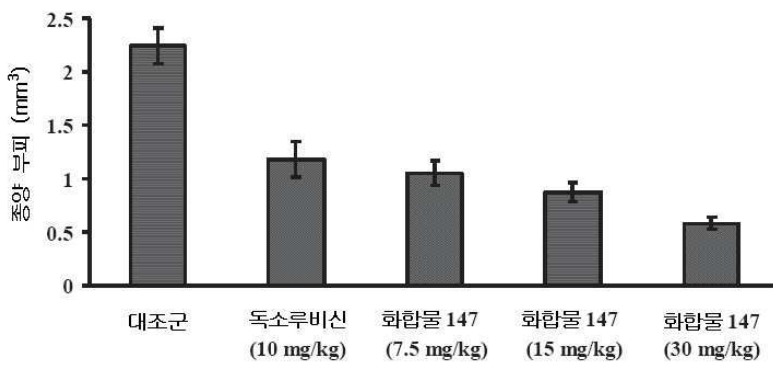
도면5f



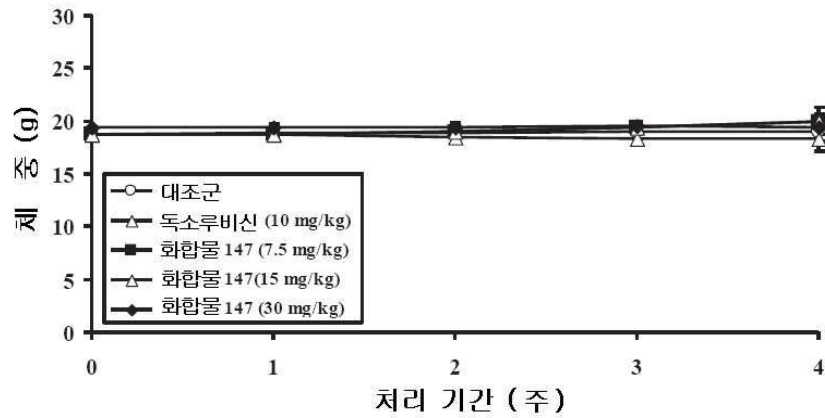
도면6a



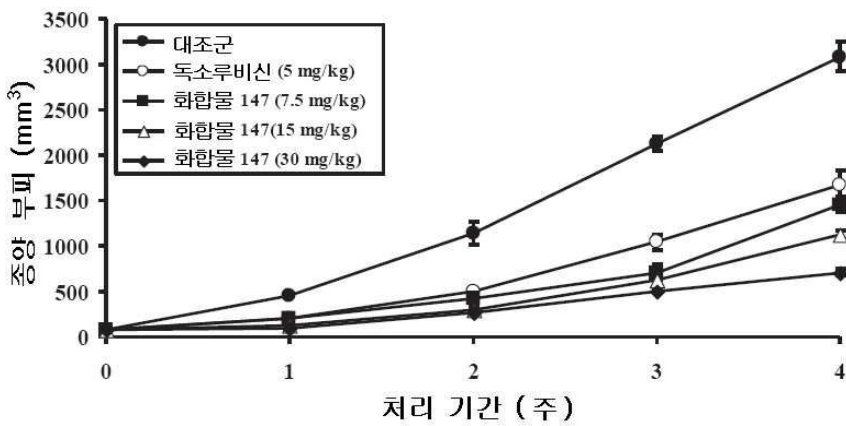
도면6b



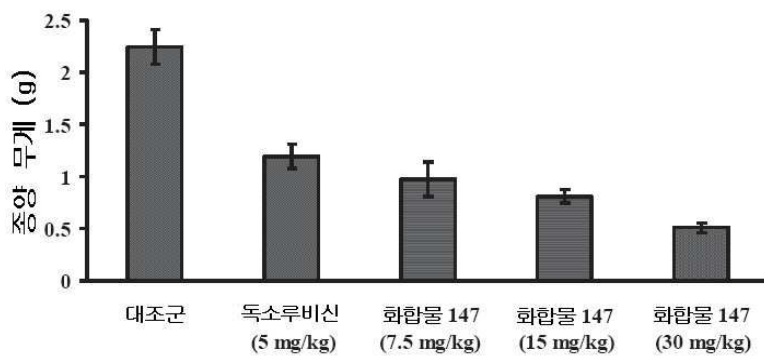
도면6c



도면7a



도면7b



도면7c

