



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 403/06 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0083806

(43) 공개일자 2007년08월24일

(21) 출원번호 10-2007-7009468

(22) 출원일자 2007년04월26일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월26일

(86) 국제출원번호 PCT/NZ2005/000278

(87) 국제공개번호 WO 2006/043839

국제출원일자 2005년10월21일

국제공개일자 2006년04월27일

(30) 우선권주장 NZ 536107 2004년10월22일 뉴질랜드(NZ)

(71) 출원인
오클랜드 유니서비시즈 리미티드
뉴질랜드 오클랜드 시몬즈 스트리트 70 레벨 10

(72) 발명자
덴니, 윌리엄, 알렉산더
뉴질랜드 오클랜드 파쿠란자 고사머 드라이브 165
월슨, 윌리엄, 로버트
뉴질랜드 와이우크 알디2 스미스 로드 199
스티븐슨, 랄프, 제임스
뉴질랜드 오클랜드 에덴 테러쓰 샤롯데 스트리트 2에프/7
터셀, 모아나
뉴질랜드 오클랜드 폰선비 이링톤 스트리트 24
애트웰, 그래햄, 존
뉴질랜드 오클랜드 매도우뱅크 고윙 드라이브 192
양, 상진
뉴질랜드 오클랜드 마운트 로스킬 해이코크 애브뉴 19
패터슨, 아담, 보른
뉴질랜드 오클랜드 와이헤케 만우카 로드 18
프루이즌, 프레드릭, 베스티안
뉴질랜드 오클랜드 스완선 세닉 드라이브 노쓰 1052

(74) 대리인 남상선

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 니트로벤즈인돌 및 암 치료법에서 이들의 용도

(57) 요약

본 발명은 대개 니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 및 관련된 유사체, 이의 제조방법, 및 단독 또는 방사선 및/또는 기타 항암제와 결합하여 암 치료법을 위한 저산소-선택성 약물 및 방사선증감제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

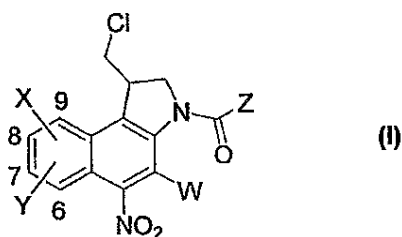
대표도

도 1

특허청구의 범위

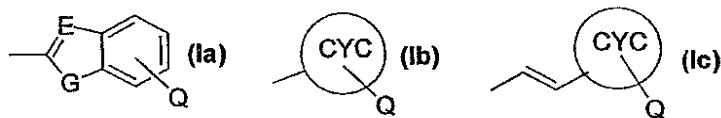
청구항 1.

하기 화학식 (I), 또는 이의 생리학적 작용성 염 유도체:



상기 식에서, X, Y 및 W는 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, OR^1 , $OP(O)(OH)_2$, SR^1 , NR^1_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , $SO_2NR^1_2$, $SO_2NR^1OR^1$, $SO_2NR^1NR^1_2$, SO_2NHCOR^1 , CO_2R^1 , $CONR^1_2$, $CONHSO_2R^1$, CF_3 , CN, NO_2 로부터 선택되며, 여기서, X 및 Y는 이용가능한 위치 6 내지 9 중 임의의 하나에 위치하며, 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며,

Z는 하기 구조식 (Ia) 내지 (Ic)로부터 선택될 수 있으며:

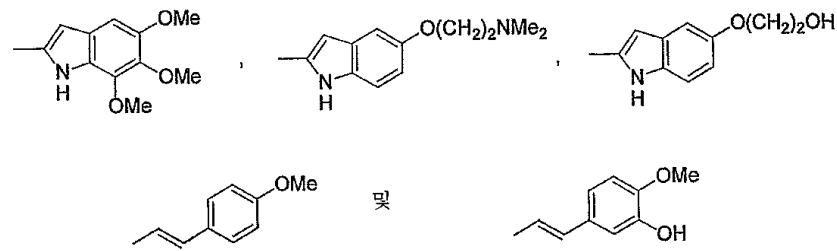


여기서, E는 $-N=$ 또는 $-CH=$ 로부터 선택될 수 있으며, G는 O, S 또는 NH로부터 선택될 수 있으며, Q는 독립적으로 R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, 할로젠, NR^2_2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2_2$, NR^2COR^2 중 하나 내지 세개로부터 선택될 수 있으며, 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며; CYC는 5원 또는 6원 카르보사이클, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 원자를 함유한 헤테로사이클일 수 있으며,

단, W가 H인 경우, X 및 Y는 각각 H가 아니다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, Z가 하기 화학식으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:



청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

1-(클로로메틸)-5,6-디니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,6-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

6-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

6-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

7-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

7-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-[(2E)-3-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페노일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-[5-(2-히드록시에톡시)인돌-2-카르보닐]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N,N-디메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르보니트릴;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-5,7-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;
- 1-(클로로메틸)-5,9-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,9-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;
- 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-[5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐]-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;
- 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]-인돌-7-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;
- 메틸 1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;
- 메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;
- 1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;
- 1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;
- 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-7-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

8-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트;

1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-{2-(디메틸아미노)에톡시}인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르보니트릴;

1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술포아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술포아미드;

7-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-히드록시-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술포아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술포히드라지드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-N-프로피오닐-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술포아미드; 및

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술포아미드.

청구항 4.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, X, Y, W 또는 Q 중 적어도 하나가 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 치환된 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 하기 화학식으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:

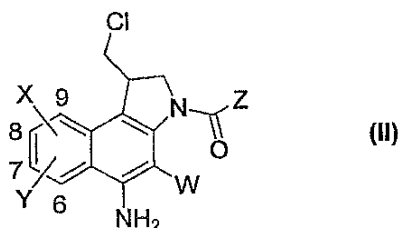
2-([1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐)아미노에틸 디하이드로젠 포스페이트;

2-([1-(클로로메틸)-5-니트로-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐)아미노에틸 디하이드로젠 포스페이트; 및

2-([2-[7-(아미노술포닐)-1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르보닐]인돌-5-일]옥시)에틸 디하이드로젠 포스페이트.

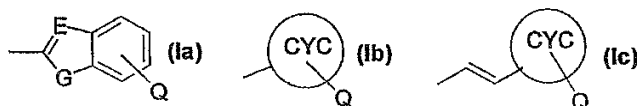
청구항 6.

화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 생리학적 작용성 염 유도체:



상기 식에서, X, Y 및 W는 독립적으로, H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, OR^1 , $OP(O)(OH)_2$, SR^1 , NR^1_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , $SO_2NR^1_2$, $SO_2NR^1OR^1$, $SO_2NR^1NR^1_2$, SO_2NHCOR^1 , CO_2R^1 , $CONR^1_2$, $CONHSO_2R^1$, CF_3 , CN , NO_2 로부터 선택되며, 여기서 X 및 Y는 이용가능한 위치 6 내지 9 중 임의의 하나에 위치되며, 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며,

Z는 하기 구조식 (Ia) 내지 (Ic)로부터 선택될 수 있으며:

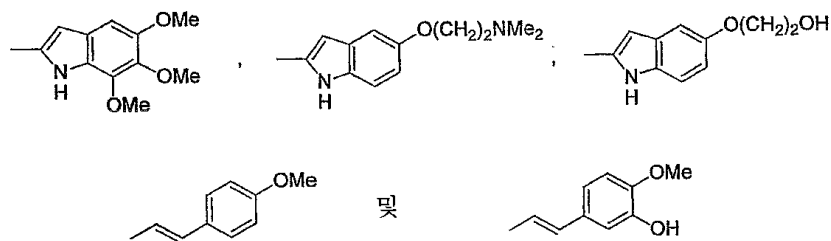


E는 $-N=$ 또는 $-CH=$ 로부터 선택될 수 있으며, G는 O, S 또는 NH로부터 선택될 수 있으며, Q는 독립적으로 R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, 할로젠, NR^2_2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2_2$, NR^2COR^2 중 한개 또는 세개로부터 선택될 수 있으며, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환되는 저급의 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며; CYC는 5- 또는 6-원 카르보사이클, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 한개 또는 두개의 원자를 함유한 헤테로사이클일 수 있으며,

단, W가 H인 경우, X 및 Y는 각각 H가 아니다.

청구항 7.

제 6항에 있어서, Z가 하기 화학식으로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물:



청구항 8.

제 6항 또는 제 7항에 있어서,

7-아세틸-5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

메틸 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;

5-아미노-1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-7-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌
및

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물.

청구항 9.

암 치료를 필요로 하는 피검체에 피검체에 대해 치료학적 유효량의 제 1항의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 암 치료를 제공하는 방법.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 피검체가 저산소 환경의 종양 세포를 갖는 방법.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 종양 세포가 백혈병 세포, 유방, 장자 및 폐 종양 세포를 포함하는 고형암 및/또는 소세포 폐 종양세포인 방법.

청구항 12.

제 9항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 방사선 요법을 피검체에 가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 13.

제 9항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 하나 이상의 화학치료제를 피검체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 하나 이상의 화학치료제가 시스플라틴 또는 기타 백금-계열 유도체, 테모졸로미드 또는 기타 DNA 메틸화제, 시클로포스파미드 또는 다른 DNA 알킬화제, 독소루비신, 미톡산트론, 캄프토텍신 또는 다른 국소이성화효소 억제제, 메토트렉세이트, 겐시타빈 또는 기타 대사길항물질, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 기타 튜불린-개질제; 티라파자민, 블레오마이신, 또는 기타 DNA-차단제로부터 선택된 방법.

청구항 15.

제 9항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 피검체가 인간 또는 온혈 동물인 방법.

청구항 16.

치료학적 유효량의 제 1항의 화학식 (I)의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 보조제, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약제 조성물.

청구항 17.

ADEPT 및/또는 GDEPT 치료 방법에서 하나 이상의 니트로환원 효소에 대한 기질로서 제 1항의 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 18.

제 17항에 있어서, 니트로환원 효소가 대장균(*E.coli*)의 *nfsB* 유전자에 의해 코딩된 호기성 니트로환원 효소인 용도.

청구항 19.

암 치료를 필요로 하는 피검체를 치료하는데 사용하기 위한 치료학적 유효량의 제 1항의 화학식 (I)의 화합물의 약제를 제조하기 위한 용도.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 약제가 저산소 환경의 종양 세포를 치료하도록 제조되는 용도.

청구항 21.

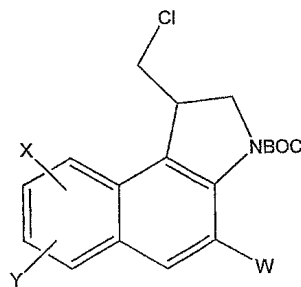
제 20항에 있어서, 종양 세포가 백혈병 세포, 유방, 장자 및 폐 종양 세포를 포함하는 고형암, 및/또는 소세포 폐 종양 세포인 용도.

청구항 22.

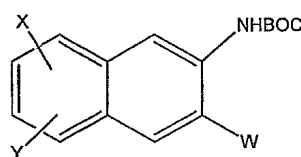
제 1 할로젠화 단계에서 하기 화학식 (IV)의 화합물을 유효량의 할로젠화제와 반응시켜 하기 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계;

제 2 단계에서 화학식 (V)의 화합물을 유효량의 강염기와 반응시킨 후 1,3-디클로로프로펜과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계; 및

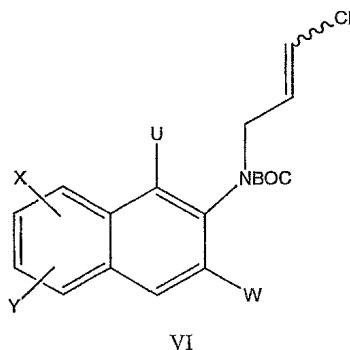
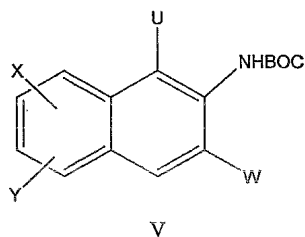
제 3 단계에서 환형화 반응을 수행하여 하기 화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하여, 화학식 (III)의 화합물을 제조하는 방법:



III



IV



상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에 대한 제 1항에서 규정된 바와 같으며,

U는 Br 또는 I이다.

청구항 23.

제 22항에 있어서, 할로겐화 단계가 유효량의 N-브로모숙신이미드 또는 N-요오도숙신이미드를 사용하여 달성되는 방법.

청구항 24.

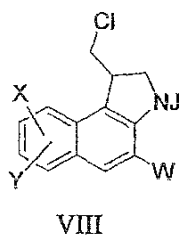
제 22항 또는 제 23항에 있어서, 제 2 단계에서 사용되는 강염기가 나트륨 히드라이드인 방법.

청구항 25.

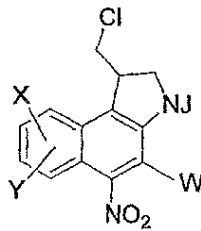
제 22항 내지 제 24항 중 어느 한 항에 있어서, 환형화 단계가 유효량의 트리부틸주석 히드라이드 및 아조비스이소부티로 니트릴과 같은 라디칼 개시제를 사용하여 달성되는 방법.

청구항 26.

하기 화학식 (VIII)의 화합물을 질화시켜 하기 화학식 (IX)의 화합물을 제공하는 방법:



상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에 대한 제1항에서 정의된 바와 같으며,
J는 H, t-부톡시카르보닐 또는 트리플루오로아세틸이며,



IX

상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에 대한 제1항에서 정의된 바와 같으며,
J는 H 또는 트리플루오로아세틸이다.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 질화가 $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 또는 임의의 적절한 질화제로 달성되는 방법.

청구항 28.

환원 조건하에서 제 1항의 화학식 (I)의 화합물을 환원시켜 제 6항의 화학식 (II)의 화합물을 제공하는 환원 단계를 포함하는 방법.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 환원이 화학적 환원 또는 저산소 대사작용에 의해 수행되는 방법.

청구항 30.

제 28항에 있어서, 환원 단계가 생체내 저산소 조건하에서 수행되는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 대개 니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 및 관련된 유사체, 이들의 제조방법, 및 단독 또는 방사선 및/또는 기타 항암제와 결합하여 암 치료법을 위한 저산소-선택성 약물 및 방사선증감제로서의 이들의 용도 및 유전자-지향성 효소-프로드러그 치료법(GDEPT) 및 항체-지향성 효소-프로드러그 치료법(ADEPT)을 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

수많은 인간 종양은 상당한 비율의 저산소 세포를 함유하는 것으로 입증되었다[Kennedy et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, 37, 897-905; Vaupel et al., Semin Oncol., 2001, 28, 25-35]. 종양내에 무질서한 성장 및 비효율적인 미세혈관계로 인해 저산소 세포의 존재가 발생하고, 종양은 종종 큰 모세관 간의 거리 및 가변성의 혈류를 나타낸다. 종

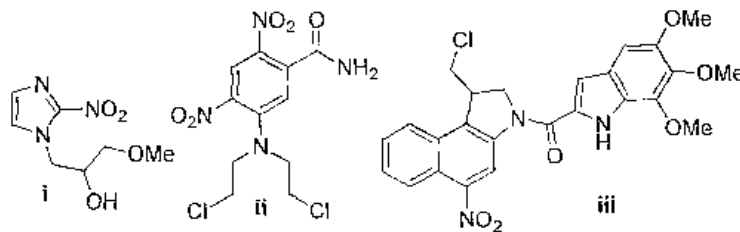
양에서 산소 팽창력의 감소는 방사성 저항성을 초래한다. 방사선 용량의 3배 이하의 증가는 무산소 종양세포를 사멸시키는데 요구될 수 있다. 종양 저산소증의 존재와 방사선 치료법에 의한 국소 제어의 실패간의 연계는 확인되었다 [Nordsmark et al., Radiother. Oncol., 1996, 41, 31-39; Brizel et al., Radiother. Oncol., 1999, 53, 113-117]. 이러한 종양 저산소증의 현상은 '저산소-활성 프로드러그'로 칭하는 항암제 부류의 개발에서 이용되었으며, 이는 때때로 '생환원성 약물'로서도 칭하고, 이는 또한 호기성 조건하에서 환원에 의해 활성화된 프로드러그를 포함한다[Brown et al., Semin. Radiat. Oncol., 1966, 6, 22-36; Denny et al., Br. J. Cancer, 1996, 74(Suppl. XXVII) 32-38; Stratford & Workman, Anti-Cancer Drug Des., 1998, 13, 519-528].

다양한 니트로(헤테로)방향족 화합물은 저산소-활성 프로드러그로서 보고되었다. 이들로는 하기 화합물을 포함한다:

● 니트로이미다졸(i), 이는 단편화 이후 내인성 세포 니트로환원 효소에 의한 니트로기 환원을 수행하는 것으로 제안됨 [McClelland et al., Biochem. Pharmacol., 1984, 33, 303-309],

● 디니트로벤즈아미드 머스타드(ii) 및 유사체, 여기서 니트로기의 유사한 환원이 머스타드(mustard)를 활성화시킴 [Palmer et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 2518; Helsby et al., Chem. Res. Toxicol., 2003, 16, 469-478; Denny et al., NZ 가특허출원 제529249호], 및

● 니트로벤즈인돌린(iii) 및 유사체, 이는 E. coli NTR 효소에 의해 활성화된 잠재적 생환원성 약물로서 보고됨 [Denny et al., PCT 국제출원 WO 98/11101 A2호, 1998; Atwell et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 9414-9420; Atwell et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1493-1496].

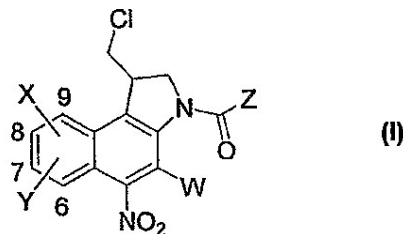


본 발명의 목적은 암 치료법에서 사용하기 위한 생환원성 프로드러그로서 특정 부류의 니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌, 이들의 상응하는 포스페이트를 제공하거나 적어도 유용한 대용품으로 일반인에게 제공하기 위한 것이다.

발명의 상세한 설명

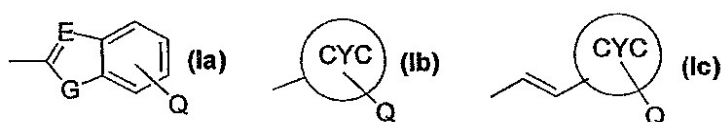
발명의 개요

제 1 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 생리학적 작용성 염 유도체를 제공한다:



상기 식에서, X, Y 및 W는 독립적으로 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, OR^1 , $OP(O)(OH)_2$, SR^1 , NR^1_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , $SO_2NR^1_2$, $SO_2NR^1OR^1$, $SO_2NR^1NR^1_2$, SO_2NHCOR^1 , CO_2R^1 , $CONR^1_2$, $CONHSO_2R^1$, CF_3 , CN, NO_2 로부터 선택되며, 여기서, X 및 Y는 이용가능한 위치 6 내지 9 중 임의의 하나에 위치하며, 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며,

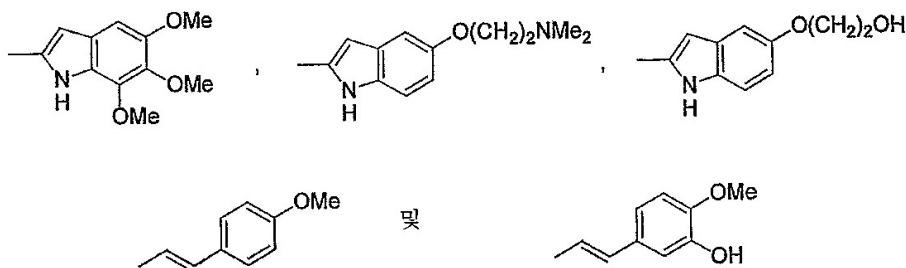
Z는 하기 구조식 (Ia) 내지 (Ic)로부터 선택될 수 있으며:



여기서, E는 -N= 또는 -CH=로부터 선택될 수 있으며, G는 O, S 또는 NH로부터 선택될 수 있으며, Q는 독립적으로 R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, 할로젠, NR^2_2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2_2$, NR^2COR^2 중 하나 내지 세개로부터 선택될 수 있으며, 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며; CYC는 5원 또는 6원 카르보사이클, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 원자를 함유한 헤테로사이클일 수 있으며,

단, W가 H인 경우, X 및 Y는 각각 H가 아니다.

바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물의 한 구체예에서, Z는 하기 화학식으로부터 선택된다:



바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 중 하나로부터 선택된다:

1-(클로로메틸)-5,6-디니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,6-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

6-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

6-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

7-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

7-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-[(2E)-3-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페노일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-[5-(2-히드록시에톡시)인돌-2-카르보닐]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N,N-디메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르보니트릴;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-5,7-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-5,9-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,9-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-5-니트로-3-[5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐]-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

메틸 1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;

메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;

1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-7-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

8-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트;

1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르보니트릴;

1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드;

7-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-히드록시-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰히드라지드;

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-N-프로피오닐-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드; 및

1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드.

바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물의 추가 구체예에서, X, Y, W 또는 Q 중 적어도 하나는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 치환된다.

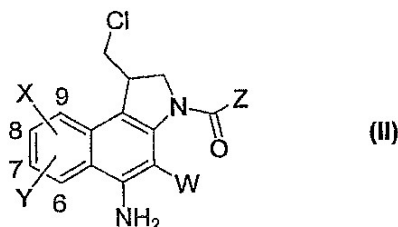
바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 중 하나로부터 선택된다:

2-([1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐)아미노에틸 디하이드로젠 포스페이트;

2-([1-(클로로메틸)-5-니트로-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐)아미노에틸 디하이드로젠 포스페이트; 및

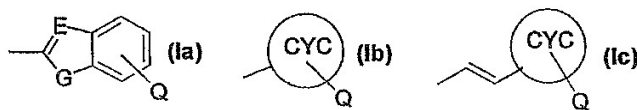
2-([2-[7-(아미노술포닐)-1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르보닐]인돌-5-일]옥시)에틸 디하이드로젠 포스페이트.

제 2 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물, 및 이의 생리학적 작용성 염 유도체를 제공한다:



상기 식에서, X, Y 및 W는 독립적으로, H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, OR^1 , $OP(O)(OH)_2$, SR^1 , NR^1_2 , COR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , $SO_2NR^1_2$, $SO_2NR^1OR^1$, $SO_2NR^1NR^1_2$, SO_2NHCOR^1 , CO_2R^1 , $CONR^1_2$, $CONHSO_2R^1$, CF_3 , CN, NO_2 로부터 선택되며, 여기서 X 및 Y는 이용가능한 위치 6 내지 9 중 임의의 하나에 위치되며, 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 또는 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며,

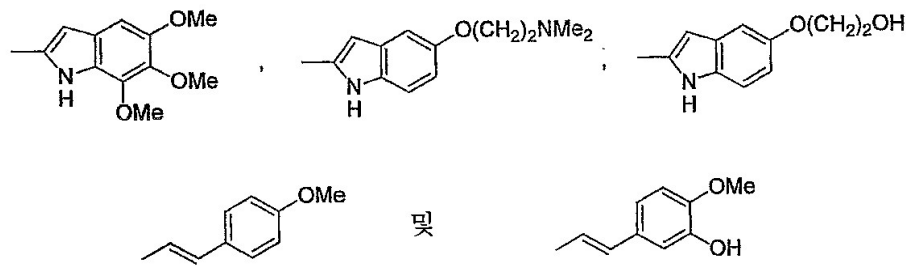
Z는 하기 구조식 (Ia) 내지 (Ic)로부터 선택될 수 있으며:



E는 $-N=$ 또는 $-CH=$ 로부터 선택될 수 있으며, G는 O, S 또는 NH로부터 선택될 수 있으며, Q는 독립적으로 R^2 , OR^2 , $OP(O)(OH)_2$, 할로젠, NR^2_2 , NO_2 , CO_2R^2 , $CONR^2_2$, NR^2COR^2 중 한개 또는 세개로부터 선택될 수 있으며, 여기서 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 하나 이상의 히드록실 또는 아미노기로 치환되거나 비치환되는 저급의 C_{1-4} 알킬이며, 각각의 히드록실기는 포스페이트 $[P(O)(OH)_2]$ 기로 추가로 치환되거나 비치환되며, 각각의 아미노기는 하나 또는 두개의 C_{1-4} 알킬기로 추가로 치환되거나 비치환되며; CYC는 5- 또는 6-원 카르보사이클, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 한개 또는 두개의 원자를 함유한 헤테로사이클일 수 있으며,

단, W가 H인 경우, X 및 Y는 각각 H가 아니다.

바람직하게는, 화학식 (II)의 화합물의 한 구체예에서, Z는 하기 화학식으로부터 선택된다:



바람직하게는, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식으로부터 선택된다:

7-아세틸-5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

메틸 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보니트릴;

5-아미노-1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-7-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드;

5-아미노-1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 및

5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌.

제 3 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 피검체에 피검체에 대해 치료학적 유효량의 상기에서 규정된 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 암 치료를 제공하는 방법을 제공한다.

바람직하게는, 피검체가 저산소 환경의 종양 세포를 갖는다.

바람직하게는, 종양 세포는 백혈병 세포, 유방, 장자 및 폐 종양 세포 및/또는 소세포 폐 종양세포를 포함하는 고형암이다.

바람직하게는 본 방법은 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 방사선 요법을 피검체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

본 치료 방법은 상기에서 규정된 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 하나 이상의 화학치료제를 피검체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것이 또한 바람직하다.

이들 화합물이 통상적으로 인간 피검체의 암 치료에서 사용될 것이지만, 이는 기타 항온 동물 피검체, 예를 들어 다른 영장류, 사육 동물, 예를 들어 소, 및 스포츠 동물 및 애완동물 예를 들어 말, 개 및 고양이에서 종양 세포를 타겟화하는데 사용될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 단독 또는 기타 화학치료제 또는 치료법, 특히 방사선치료법과 결합하여, 치료되는 조건에 따라 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

바람직한 화학치료제는 시스플라틴 또는 기타 백금-계열 유도제; 테모졸로미드 또는 기타 DNA 메틸화제; 시클로포스파미드 또는 다른 DNA 알킬화제; 독소루비신, 미토산트론, 캄프토택신 또는 다른 국소이성화효소 억제제; 메토타렉세이트, 겐티타민 또는 기타 대사길항물질; 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 기타 튜블린-개질제; 티라파자민, 블레오마이신, 또는 기타 DNA-차단제로부터 선택된다.

제 4 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 보조제, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

약제학적으로 허용되는 부형제, 보조제, 담체, 완충제 또는 안정화제는 비독성이어야 하며, 활성 성분의 효능을 방해하지 않아야 한다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 특성은 경구 또는 주사, 예를 들어 피부, 피하, 또는 정맥 주사에 의한 투여 경로에 따를 것이다.

경구 투여용 약제 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액상형일 수 있다. 정제는 고형 담체 또는 보조제를 포함할 수 있다. 액체 약제 조성물은 일반적으로 액체 담체, 예를 들어, 물, 기름, 동물성 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함한다. 생리학적으로 용액, 텍스트로즈 또는 다른 사카라이드 용액 또는 글리콜 예를 들어 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 고형 담체, 예를 들어 젤라틴을 포함할 수 있다.

정맥내, 피부 또는 피하 주사에 대해, 활성 성분은 발열원 부재이고 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태일 것이다. 당업자는 예를 들어 등장성 비히클을 사용한 적절한 용액, 예를 들어 나트륨 클로라이드 조사, 링거 주사, 락테이트화된 링거 주사를 제조할 수 있다. 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제가 요망되는 경우 포함될 수 있다.

추가 양태에서, 본 발명은 또한 ADEPT 및 GDEPT 치료법에서 니트로환원 효소(예를 들어, 대장균(*E.coli*)의 *nfsB* 유전자에 의해 코딩된 호기성 환원제)에 대한 기질로서 적절한 상기 규정된 화합물의 용도에 관한 것이다.

추가 양태에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 피검체를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

바람직하게는 약제는 저산소 환경의 종양 세포를 치료하기 위해 제조된다.

바람직하게는 약제는 종양 세포, 예를 들어 백혈병 세포, 유방, 창자 및 폐 종양 세포, 소세포 폐 종양을 포함하는 고형암을 타겟화하기 위해 제조된다.

약제는 방사선 요법이 상기에서 규정된 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 종양 세포에 투여되도록 제조되는 것이 바람직하다.

약제는 하나 이상의 화학치료제가 상기에서 규정된 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 전, 동안 또는 이후에 종양 세포에 투여되도록 제조되는 것이 또한 바람직하다.

이들 약제가 통상적으로 인간 피검체의 암 치료에서 사용될 것이지만, 이는 기타 항온 동물 피검체, 예를 들어 다른 영장류, 사육 동물, 예를 들어 소, 및 스포츠 동물 및 애완동물 예를 들어 말, 개 및 고양이에서 종양 세포를 타겟화하는데 사용될 수 있다.

"치료학적 유효량"은 암 치료를 필요로 하는 피검체에 유익을 나타내기 위해 충분한 상기 화학식 (I)의 화합물의 양으로서 이해될 것이다. 실제 양, 속도 및 투여의 시간 과정은 치료될 질병의 특성 및 중증도에 따를 것이다. 치료 처방은 전문의 및 다른 임상 의사의 책임내에 있다.

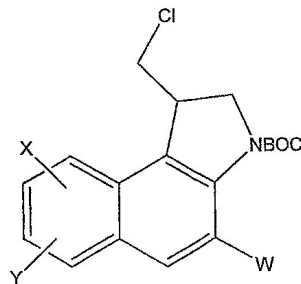
저산소 환경은 정상 조직 보다 낮은 산소 팽창력을 갖는 시험관내 또는 생체내 환경으로서 이해될 것이다.

상기에서 규정된 화합물의 생리학적 작용성 염 유도체는 예를 들어 적절한 염기, 예를 들어 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨), 알칼리토 금속(예를 들어, 마그네슘) 염, 암모늄 및 NR^4 (여기서, R^4 는 C_{1-4} 알킬임) 염으로부터 유도된 생리학적으로 허용가능한 염기성 염으로서 이해될 것이다.

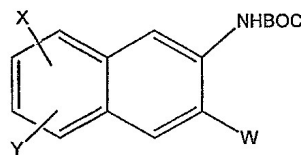
또다른 양태에서, 본 발명은 제 1 할로겐화 단계에서 하기 화학식 (IV)의 화합물을 유효량의 할로겐화제와 반응시켜 하기 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계;

제 2 단계에서 하기 화학식 (V)의 화합물을 유효량의 강염기와 반응시킨 후 1,3-디클로로프로펜과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계; 및

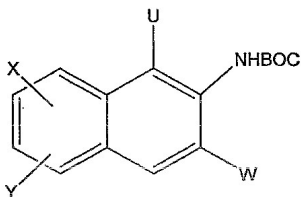
제 3 단계에서 환형화 반응을 수행하여 하기 화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하여, 화학식 (III)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



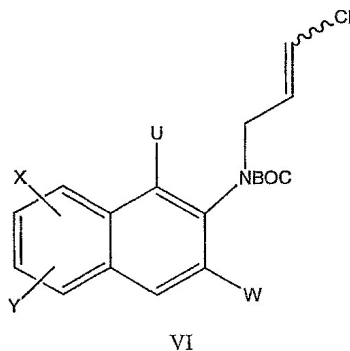
III



IV



V



상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에서 규정된 바와 같으며,

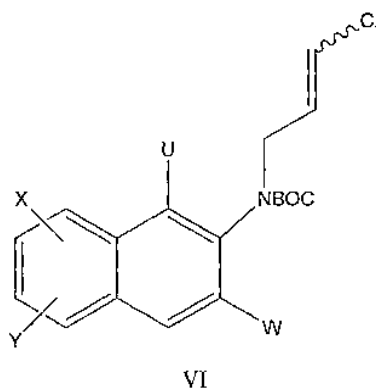
U는 Br 또는 I이다.

바람직하게는, 할로젠화 단계는 유효량의 N-브로모숙신이미드 또는 N-요오도숙신이미드를 사용하여 달성된다.

바람직하게는, 제 2 단계에서 사용되는 강염기는 나트륨 히드라이드이다.

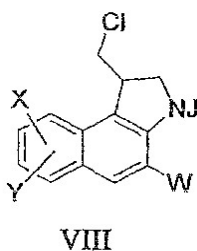
바람직하게는, 환형화 단계가 유효량의 트리부틸주석 히드라이드 및 아조비스이소부티로니트릴과 같은 라디칼 개시제를 사용하여 달성된다.

바람직하게는, 하기 화학식 (VII)의 화합물을 유효량의 t-BuOH 및 Et₃N와 반응시킨 후, 디페닐포스포릴 아지드(DPPA)와 반응시키므로써 화학식 (IV)의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다:



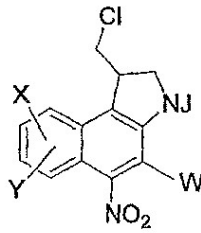
상기 식에서, W, X 및 Y는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에서 정의한 바와 같다.

또다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 질화시켜 하기 화학식 (IX)의 화합물을 제공하는 방법을 제공한다:



상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며,

J는 H, t-부톡시카르보닐 또는 트리플루오로아세틸이며,



IX

상기 식에서, W, X 및 Y는 상기 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며,

J는 H 또는 트리플루오로아세틸이다.

바람직하게는, 질화는 $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 또는 임의의 적절한 질화제로 달성된다.

또다른 양태에서, 본 발명은 환원조건하에서 상기 규정된 화학식 (I)의 화합물을 환원시켜 상기 규정된 화학식 (II)의 화합물을 제공하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 환원은 화학적 환원 또는 저산소 대사작용에 의해 수행된다. 가장 바람직하게는, 환원 단계는 생체내 저산소 조건하에서 수행된다.

마지막 양태에서, 본 발명은 상기 규정된 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 하기에 기술하였다.

상기에서 규정된 본 발명의 화합물은 상이한 거울상이성체 및/또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로 인식될 것이다. 화학식 (I)은 임의의 가능한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 이들 형태의 임의의 혼합물, 및 이들의 임의의 생리학적 작용성 염 유도체로 나타낼 수 있는 것으로 이해될 것이다.

본 발명이 넓게 상기에서 규정되어 있지만, 본 발명의 추가 양태가 단지 실시예에 의해 제공된 모든 설명, 반응식, 실시예 및 도 1과 관련하여 자명할 것이라는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다.

도 1은 1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(206)의 결정 구조를 나타낸 오크 리지드 써말 엘립소이드 플롯(Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot; ORTEP)을 나타낸 것이다.

발명의 상세한 설명

상기에서 규정된 바와 같이, 본 발명은 니트로벤즈인돌 및 이들의 생리학적 작용성 염 유도체를 제공하며, 구체적으로 암 치료에서, 저산소 조건하에서 활성화되는 이들 화합물의 용도 또는 효소 또는 치료학적 이온 방사선에 의해 활성화되는 프로드러그로서의 이들 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 디히드로-3H-벤조[e]인돌 코어 상의 다양한 위치에 다양한 치환기의 첨가가 개선된 저산소 선택성을 갖는 화합물을 제공하는, 종래 기술된 것[Denny et al., PCT 국제출원 WO 98/11101 A2 호, W, X 및 Y 모두가 H인 화학식 (I)의 화합물]에 비해 우수한 나트로벤즈인돌을 제공한다. 치환기가 7 위치에서 카르복스아미드 또는 술폰아미드인 실시예는 특히 높은 저산소 활성을 나타낸다.

하기 표 1 및 2는 본 발명의 화합물의 대표적인 것을 나타낸 것이다.

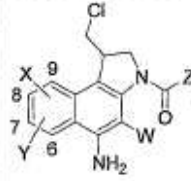
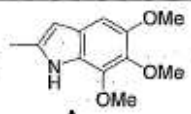
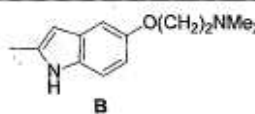
표 1: 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 예

<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> </div> <div> <p>Z =</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>A</p> </div> <div> <p>B</p> </div> <div> <p>C</p> </div> </div> </div> </div>						
번호	Y	W	X	Z	Mp	분석치
1	H	H	6-NO ₂	A	278-279	C ₁₇ H ₁₅ N
2	H	H	6-NO ₂	B	225-226 (HCl)	C ₁₇ H ₁₅ N (HCl·1½H ₂ O)
3	H	H	6-COMe	A	180-183	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O)
4	H	H	6-COMe	B	>300	C ₁₇ H ₁₅ N, Cl (½H ₂ O)
5	H	H	6-CONH ₂	B	>350	C ₁₇ H ₁₅ N, Cl
6	H	H	6-CN	B	>300	C ₁₇ H ₁₅ N (¼H ₂ O)
7	H	H	6-SO ₂ NH ₂	B	>320	C ₁₇ H ₁₅ N, Cl
8	H	H	7-NO ₂	A	251-252	C ₁₇ H ₁₅ N
9	H	H	7-NO ₂	B	263-264 (HCl)	C ₁₇ H ₁₅ N (HCl)
10	H	H	7-NH ₂	B	>300	C ₁₇ H ₁₅ N (1½H ₂ O)
11	H	H	7-COMe	A	257-260	C ₁₇ H ₁₅ N
12	H	H	7-COMe	B	>350	C ₁₇ H ₁₅ N, Cl (H ₂ O)
13	H	H	7-CO ₂ Me	A	256-257	C ₁₇ H ₁₅ N
14	H	H	7-CO ₂ Me	B	>300 (HCl)	C ₁₇ H ₁₅ N (HCl·½H ₂ O)
15	H	H	7-CONH ₂	A	287-289	C ₁₇ H ₁₅ N
16	H	H	7-CONH ₂	B	>300 (HCl)	C ₁₇ H ₁₅ N (HCl·H ₂ O)
17	H	H	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	A	244-245	C ₁₇ H ₁₅ N

18	H	H	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	D	240-241	C ₈ H ₉ N
19	H	H	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	B	231-233 (HCl)	C ₈ H ₉ N, Cl (HCl)
20	H	H	7-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	A	246-248	C ₈ H ₉ N (HCl)
21	H	H	7-CN	A	257-258	C ₈ H ₉ N
22	H	H	7-CN	B	>300 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl·½H ₂ O)
23	H	H	7-SO ₂ Me	A	296-297	C ₈ H ₉ N (½H ₂ O)
24	H	H	7-SO ₂ Me	B	250-252 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl)
25	H	H	7-SO ₂ NH ₂	A	280-285	C ₈ H ₉ N
26	H	H	7-SO ₂ NH ₂	B	>350 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl·½H ₂ O)
27	H	H	7-SO ₂ NH ₂	E	220-225	C ₈ H ₉ N (½H ₂ O)
28	H	H	7-SO ₂ NH ₂	C	231-234	C ₈ H ₉ N (½H ₂ O)
29	H	H	7-SO ₂ NH ₂	F	207-211	C ₈ H ₉ N (½H ₂ O)
30	H	H	7-SO ₂ NHOH	B	260-265 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HRMS)
31	H	H	7-SO ₂ NHNH ₂	B	280-285 (HCl)	-
32	H	H	7-SO ₂ NHMe	B	>350 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl·¼H ₂ O)
33	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	A	257-258	C ₈ H ₉ N
34	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OPO(OH) ₂	A	228-233	C ₈ H ₉ N
35	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	B	205-210	(HRMS)
36	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OPO(OH) ₂	B	171-174 (TFA)	C ₈ H ₉ N (TFA)
37	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	D	250-251	C ₈ H ₉ N
38	H	H	7-SO ₂ NMe ₂	B	>350 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl·½H ₂ O)
39	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ NMe ₂	B	>350 (HCl)	C ₈ H ₉ N (3HCl·½H ₂ O)
40	H	H	7-SO ₂ NHCOEt	B	221-225	(HRMS)
41	H	H	8-COMe	B	210-215	C ₈ H ₉ N (H ₂ O)
42	H	H	8-CO ₂ Me	B	>320 (TFA)	(HRMS)
43	H	H	8-CONH ₂	B	>320 (TFA)	C ₈ H ₉ N (TFA·1¼H ₂ O)
44	H	H	8-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	A	228-229 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl)
45	H	H	8-CN	B	>340	C ₈ H ₉ N
46	H	H	8-SO ₂ Me	A	265	C ₈ H ₉ N
47	H	H	8-SO ₂ Me	B	>300 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl)
48	H	H	8-SO ₂ NH ₂	A	264-266	C ₈ H ₉ N (½EtOAc)

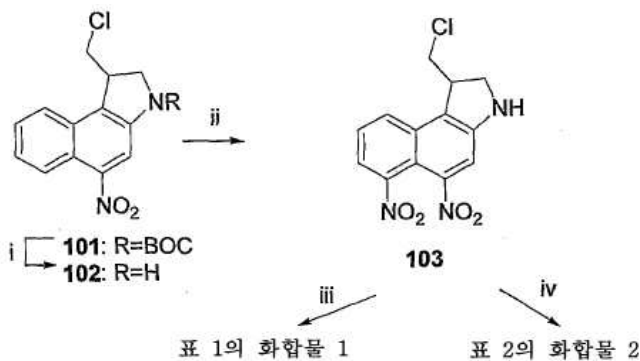
49	H	H	8-SO ₂ NH ₂	B	260-265	C ₈ H ₉ N (½H ₂ O)
	7-N					
50	O ₂	H	8-SO ₂ NH ₂	B		(HRMS)
51	H	H	9-NO ₂	A	270-271	C ₈ H ₉ N
52	H	H	9-NO ₂	B	187-191 (HCl)	C ₈ H ₉ N (HCl·H ₂ O)

표 2: 본 발명의 화학식 (II)의 화합물의 예

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Z =</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>A</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>B</p> </div> </div> </div> </div>						
번호	Y	W	X	Z	Mp	분석치
53	H	H	7-COMe	B	220-224	(HRMS)
54	H	H	7-CO ₂ Me	B	225-230	C ₁₇ H ₁₅ N
55	H	H	7-CONH ₂	B	232-236	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O)
56	H	H	7-CN	B	250-255	(HRMS)
57	H	H	7-SO ₂ Me	A	266-268	C ₁₇ H ₁₅ N
58	H	H	7-SO ₂ Me	B	280-285	C ₁₇ H ₁₅ N, Cl
59	H	H	7-SO ₂ NH ₂	A	240-245	C ₁₇ H ₁₅ N
60	H	H	7-SO ₂ NH ₂	B	260-266	(HRMS)
61	H	H	7-SO ₂ NHMe	B	260-265	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O·½EtOAc)
62	H	H	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	B	225-230	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O)
63	H	H	8-SO ₂ Me	A	165-170	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O)
64	H	H	8-SO ₂ Me	B	235-240	C ₁₇ H ₁₅ N (½H ₂ O)

하기 반응식은 본 발명의 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법을 개략적으로 나타낸 것이다. 또한, 반응식에서, 각각의 합성 단계를 달성하기 위해 사용되는 합성 시약의 설명이 포함된다. 반응식 이후의 실시예는 실제 합성 단계 및 합성 조건을 상세히 설명한 것이다.

반응식 A



(i) HCl(g)/디옥산;

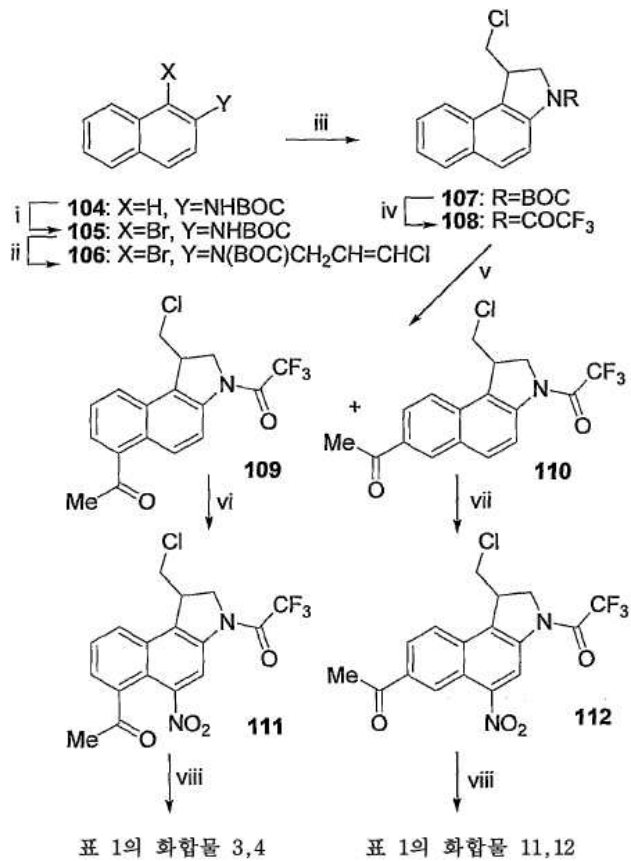
(ii) 진한 H₂SO₄/KNO₃;

(iii) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMAP/피리딘;

(iv) 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMF.

하기 반응식 B에 나타난 화학식 (IV)(104)의 화합물의 제조는 WO 02/067930호에 기술된 2-나프트산의 화합물로부터 제조될 수 있으며, 이러한 설명은 전부 도입된다.

반응식 B



(i) NBS/MeCN;

(ii) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

(iii) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;

(iv) HCl(g)/디옥산, 이후 (CF₃CO)₂O/피리딘;

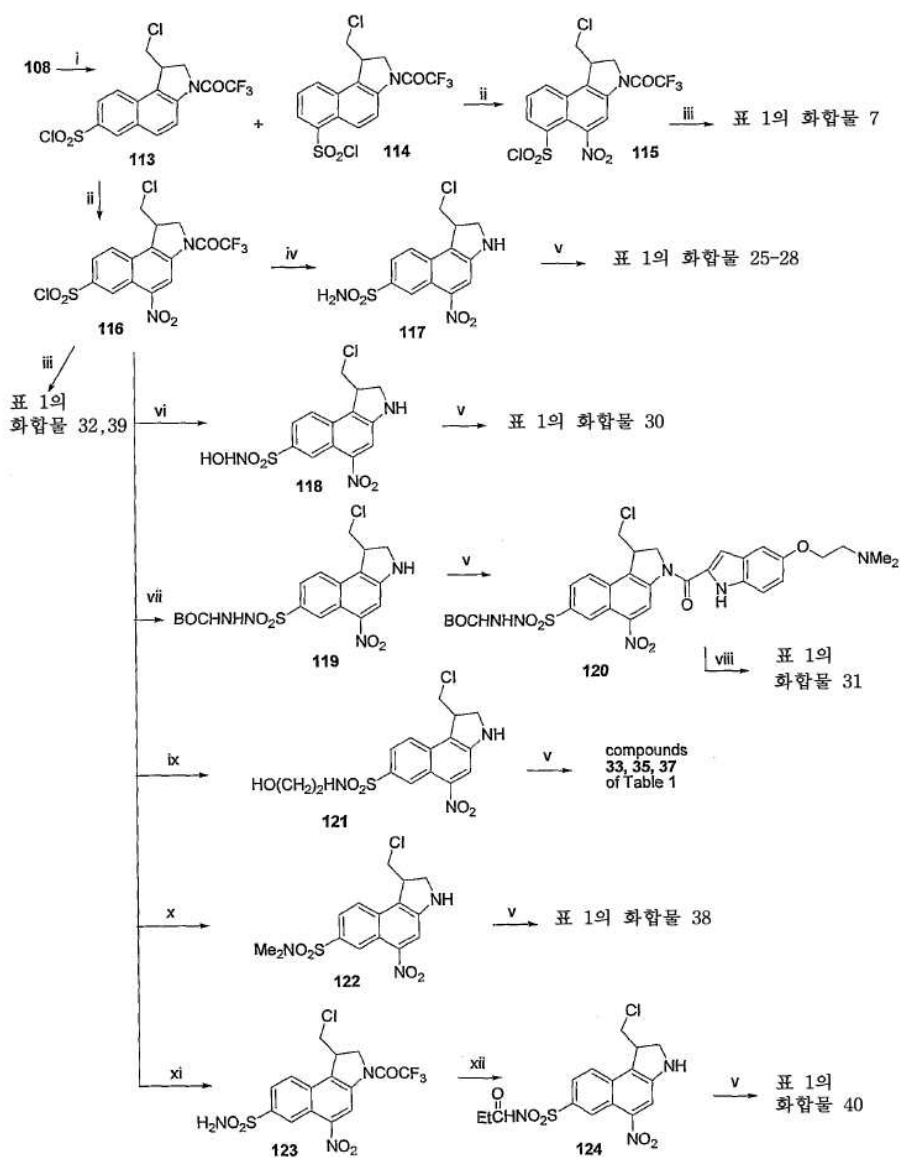
(v) AlCl₃/AcCl/CS₂ 또는 PhNO₂;

(vi) f.HNO₃/CH₂Cl₂;

(vii) 진한 H₂SO₄/KNO₃;

(viii) Cs₂CO₃/CH₂Cl₂/MeOH, 이후 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/피리딘, 또는 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA.

반응식 C



(i) ClSO_3H ;

(ii) 진한 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KNO}_3$;

(iii) $\text{RNH}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, 이후 Cs_2CO_3 , 이후 $\text{HCl(g)}/\text{MeOH}/\text{증발}$, 이후 $\text{RCO}_2\text{H}/\text{EDCI}/\text{TsOH}/\text{DMA}$;

(iv) NH_3 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$;

(v) $\text{RCO}_2\text{H}/\text{EDCI}/\text{TsOH}/\text{DMA}$;

(vi) NH_2OH 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$;

(vii) BOCNHNH_2 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$;

(viii) $\text{HCl}/\text{디옥산}$;

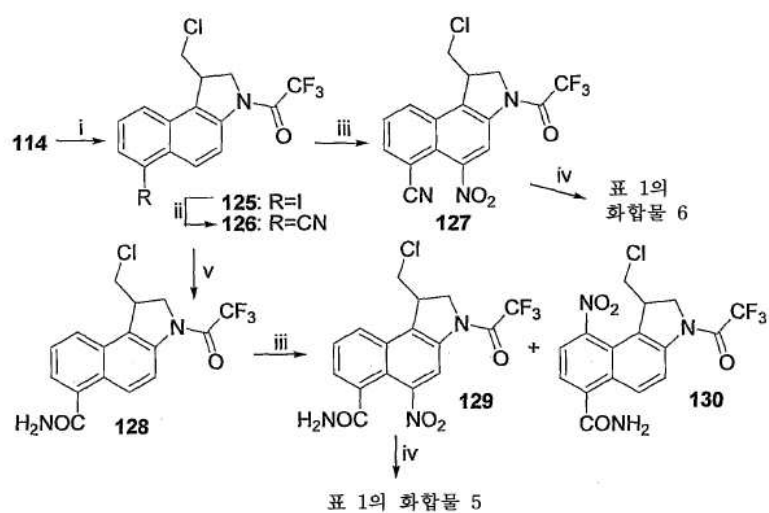
(ix) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 이후 Cs_2CO_3 ;

(x) Me_2NH 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$;

(xi) $\text{NH}_3/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$

(xii) $(\text{EtCO})_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$.

반응식 D



(i) $\text{ZnI}_2/\text{LiCl}/\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{Ti}(\text{OiPr})_4/\text{디글림}$;

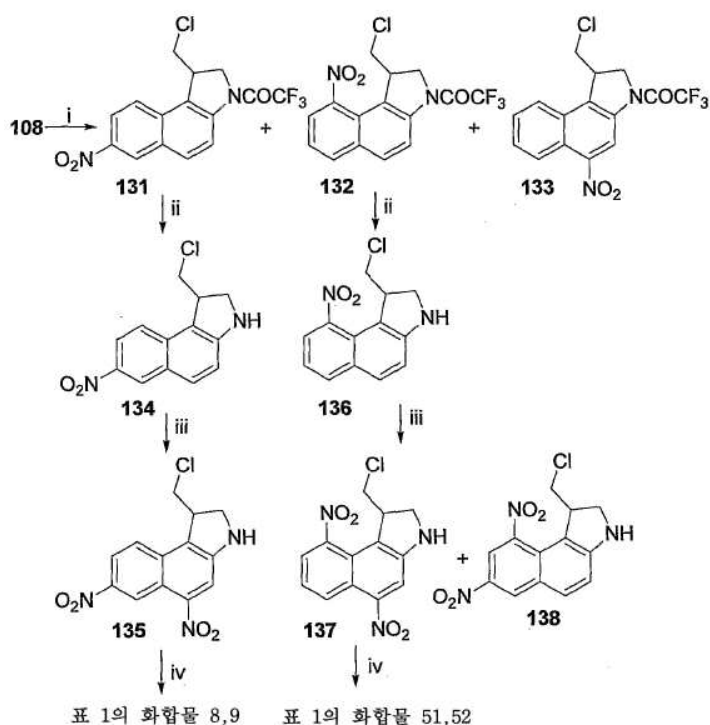
(ii) $\text{KCN}/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$;

(iii) $\text{f.HNO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;

(iv) $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 이후 $\text{HCl}(\text{g})/\text{디옥산}$, 증발, 이후 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/ EDCI/TsOH ;

(v) 90% H_2SO_4 .

반응식 E



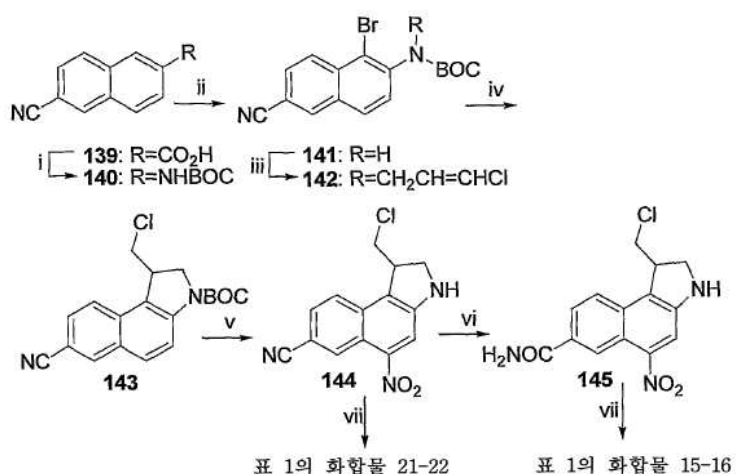
(i) f.HNO₃/CH₂Cl₂;

(ii) Cs₂CO₃/디옥산/MeOH/H₂O;

(iii) 진한 H₂SO₄/KNO₃;

(iv) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMAP/피리딘, 또는 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA.

반응식 F



(i) DPPA/Et₃N/t-BuOH;

(ii) NBS/MeCN;

(iii) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

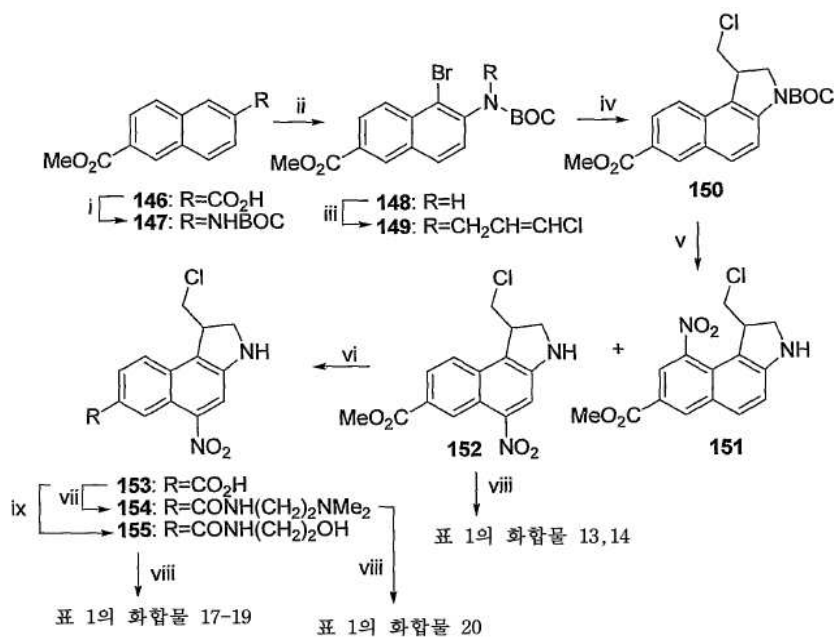
(iv) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/벤젠}$;

(v) 진한 H_2SO_4 , 이후 KNO_3 ;

(vi) 수성 H_2SO_4 ;

(vii) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMAP/피리딘, 또는 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA.

반응식 G



(i) $\text{DPPA/Et}_3\text{N/t-BuOH}$;

(ii) NBS/MeCN ;

(iii) NaH/DMF , 이후 1,3-디클로로프로펜;

(iv) $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/벤젠}$;

(v) 진한 H_2SO_4 , 이후 KNO_3 ;

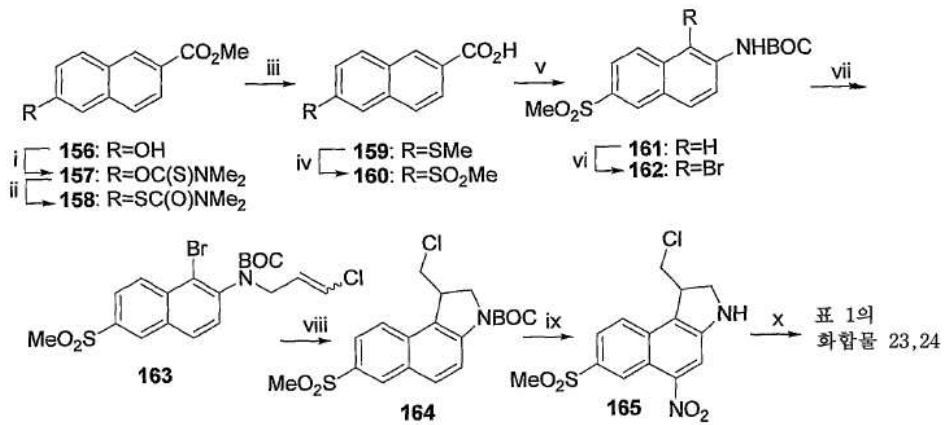
(vi) 진한 HCl ;

(vii) N,N -디메틸-1,2-에탄디아민/DMF, 이후 DECP;

(viii) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMF/DMA/P/피리딘, 또는 $\text{RCO}_2\text{H/EDCI/TsOH/DMA}$;

(ix) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH/PyBOP/THF}$.

반응식 H



(i) (Me)₂NCSCI/DABCO/DMF;

(ii) 225°C;

(iii) KOH/MeOH/H₂O, 이후 Me₂SO₄;

(iv) NaBO₃·4H₂O/AcOH;

(v) DPPA/Et₃N/t-BuOH;

(vi) NBS/MeCN;

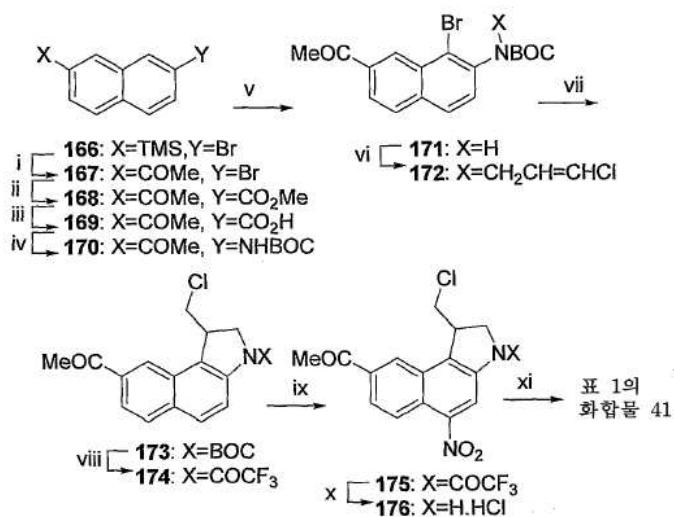
(vii) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

(viii) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;

(ix) 진한 H₂SO₄, 이후 KNO₃;

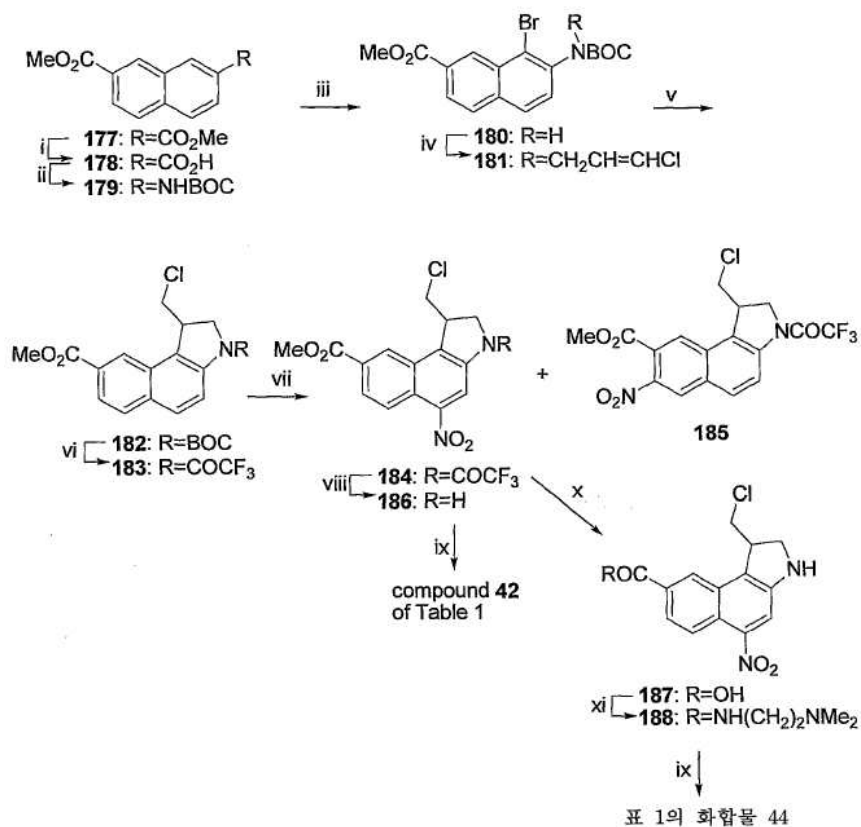
(x) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMF/DMAPI/피리딘, 또는 RCO₂H/EDCI/TsOH/DMA.

반응식 I



- (i) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;
- (ii) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPPP}/\text{MeOH}/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$, 이후 $\text{CO}(\text{g})$;
- (iii) $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$;
- (iv) $\text{DPPA}/\text{tBuOH}/\text{Et}_3\text{N}$;
- (v) $\text{NBS}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeCN}$;
- (vi) NaH/DMF , 이후 1,3-디클로로프로펜;
- (vii) $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}/\text{벤젠}$;
- (viii) $\text{HCl}/\text{디옥산}$, 이후 $\text{TFAA}/\text{피리딘}$;
- (ix) 진한 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KNO}_3$;
- (x) $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 이후 $\text{HCl}(\text{g})/\text{디옥산}$;
- (xi) 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/ EDCI/DMA .

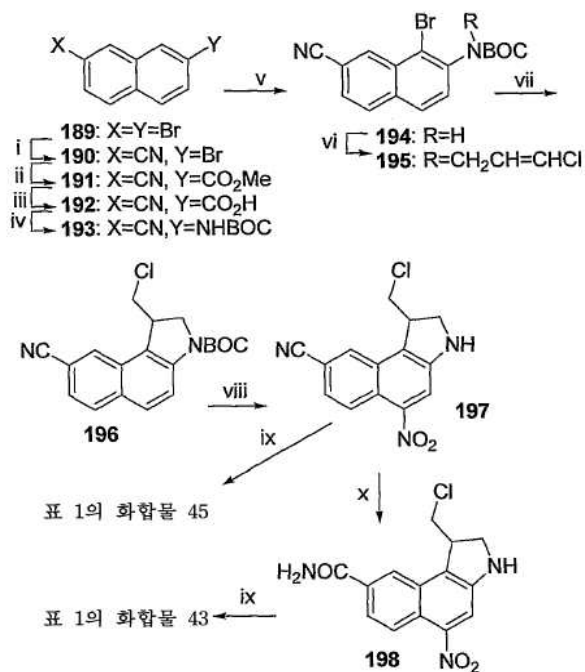
반응식 J



- (i) $\text{KOH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$;

- (ii) DPPA/tBuOH/Et₃N;
- (iii) NBS/K₂CO₃/MeCN;
- (iv) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;
- (v) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;
- (vi) HCl(g)/디옥산, 이후 TFAA/피리딘;
- (vii) 진한 H₂SO₄/KNO₃;
- (viii) Cs₂CO₃/MeOH/CH₂Cl₂;
- (ix) HCl(g)/디옥산, 이후 RCO₂H/EDCI/DMA;
- (x) 90% H₂SO₄;
- (xi) N,N-디메틸에틸렌디아민/DMF, 이후 DECP.

반응식 K



- (i) CuCN/NMP;
- (ii) Pd(OAc)₂/DPPP/MeOH/DMSO/Et₃N, 이후 CO(g);
- (iii) NaOH/EtOH/CH₂Cl₂/H₂O;
- (iv) DPPA/tBuOH/Et₃N;

(v) NBS/K₂CO₃/MeCN;

(vi) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

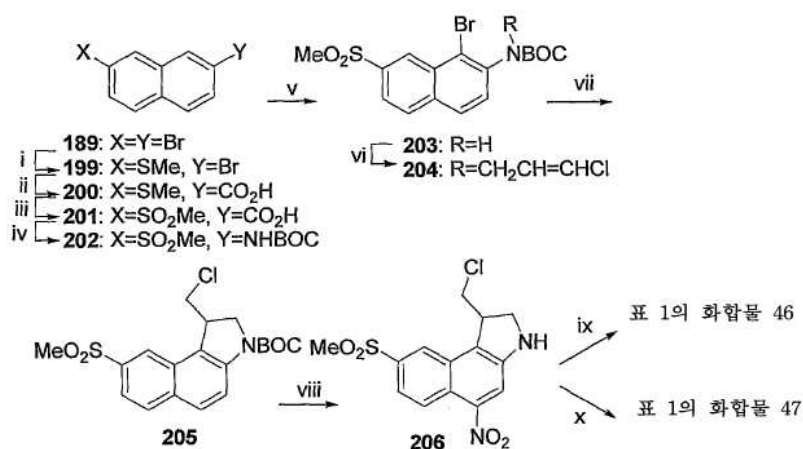
(vii) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;

(viii) HCl/디옥산, 증발, 이후 진한 H₂SO₄/KNO₃;

(ix) HCl(g)/디옥산, 이후 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/DMA;

(x) 90% H₂SO₄.

반응식 L



(i) BuLi/THF, 이후 MeSSMe;

(ii) BuLi/THF, 이후 CO₂;

(iii) NaBO₃·4H₂O/AcOH;

(iv) DPPPA/Et₃N/t-BuOH;

(v) NBS/MeCN;

(vi) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

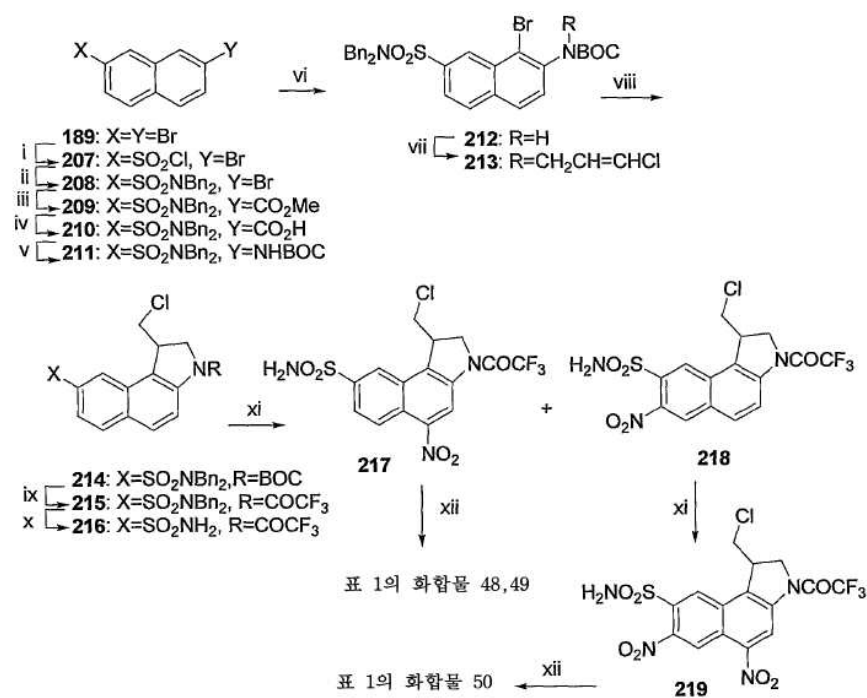
(vii) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;

(viii) 진한 H₂SO₄, 이후 KNO₃;

(ix) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐 클로라이드/DMA/피리딘;

(x) 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA.

반응식 M



(i) BuLi/THF, 이후 SO₂(g), 이후 NCS/CH₂Cl₂;

(ii) Bn₂NH/Et₃N/THF;

(iii) Pd(OAc)₂/DPPP/MeOH/Et₃N/DMSO/CO(g);

(iv) KOH/H₂O/MeOH/CH₂Cl₂;

(v) DPPA/t-BuOH/Et₃N;

(vi) NBS/K₂CO₃/MeCN;

(vii) NaH/DMF, 이후 1,3-디클로로프로펜;

(viii) Bu₃SnH/AIBN/벤젠;

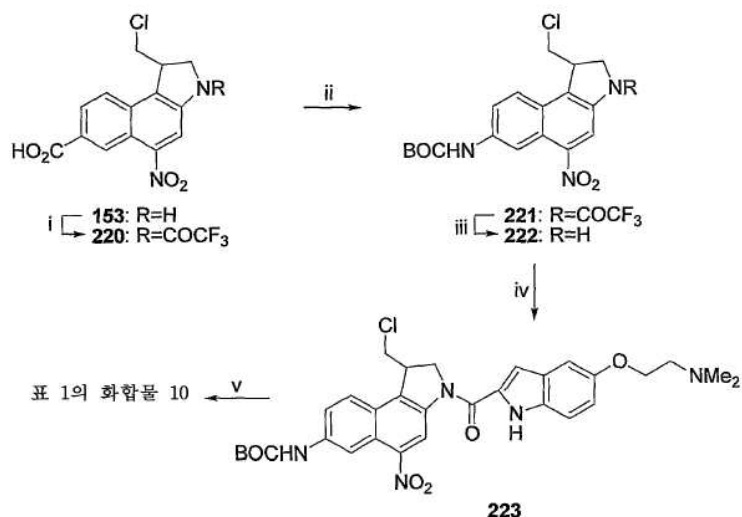
(ix) HCl(g)/디옥산, 이후 (CF₃CO)₂O/피리딘;

(x) 진한 H₂SO₄;

(xi) 진한 H₂SO₄/KNO₃;

(xii) Cs₂CO₃, 이후 HCl(g)/디옥산, 이후 RCO₂H/EDCI/DMA.

반응식 N



(i) TFAA/THF;

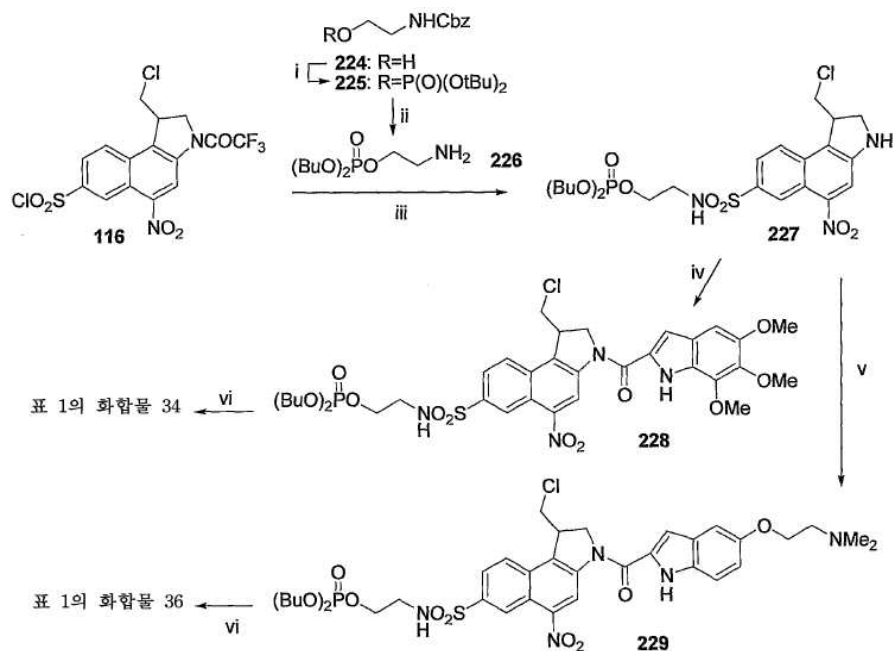
(ii) (COCl)₂/DMF 이후 NaN₃ 이후 톨루엔 환류 이후 tBuOH;

(iii) Cs₂CO₃/MeOH;

(iv) 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA;

(v) TFA 이후 NH₃.

반응식 O



(i) iPr₂NP(OtBu)₂/테트라졸/THF/CH₃CN 이후 H₂O₂;

(ii) H₂/Pd/C/MeOH;

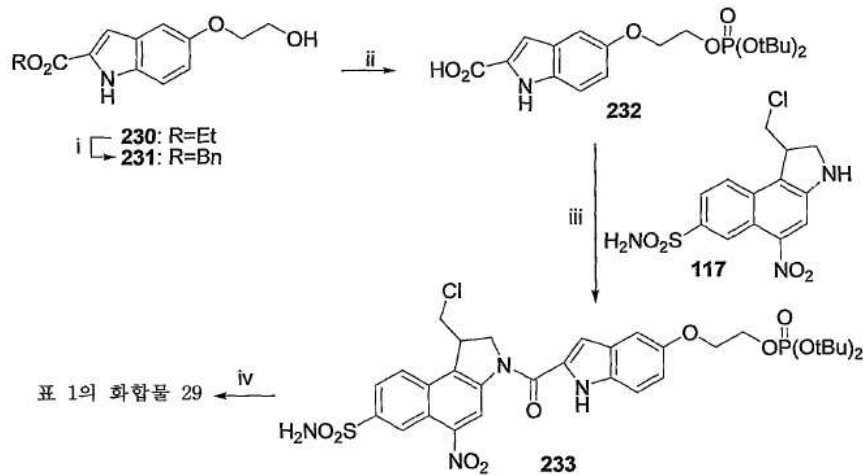
(iii) $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$ 이후 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$;

(iv) 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA;

(v) 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산/EDCI/TsOH/DMA;

(vi) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

반응식 P



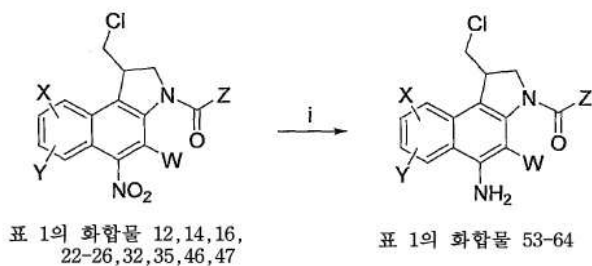
(i) $\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{BnOH}$;

(ii) $\text{iPr}_2\text{NP}(\text{OtBu})_2$ /테트라졸/THF/ CH_3CN 이후 H_2O_2 , 이후 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}/\text{MeOH}$;

(iii) EDCI/TsOH/DMA;

(iv) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

반응식 Q



(i) $\text{H}_2/\text{PtO}_2/\text{THF}$.

본 발명의 화합물의 적용

본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 인간 또는 동물의 암 치료법에서 사용될 수 있다. 이러한 치료법은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 암에 걸린 환자에게서 저산소 환경에서 암 세포의 성장을 치료하는 방법을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 이러한 상황에서 단일 제제, 또는 다른 세포독성 약물 또는 기타 치료제/치료

법, 특히 방사선 치료법과 같은 저산소 세포에 대해 비교적 비효과적인 치료제/치료법과 결합하여 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물이 조사 전에 투여되는 경우, 치료학적 상승효과는 또한 방사선-유도된 DNA 라디칼(문헌[Wardman, Radiat. Phy. Chem., 1987, 30, 423-432]에 기술됨)을 지닌 화합물의 반응으로 초래하거나 저산소 조직에 조사에 의한 화합물의 환원(문헌[Wilson et al., Anticancer Drug Design 1998, 13, 663-685]에 기술됨)의 결과로서 저산소 세포의 방사선증감으로 인해 증가할 수 있다. 이러한 방법은 저산소 영역을 나타내는 임의의 암 타입에 적용가능하다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 하기에 기술되는 바와 같이, ADEPT 또는 GDEPT 치료 시스템의 일부로서 암 치료에 사용될 수 있다. 암의 치료법은 백혈병, 유방, 장자 및 소세포 폐 암종을 포함하는 폐 종양과 같은 고형 종양 및 다른 암 타입과 같은 병태를 포함한다.

종양의 치료법이 관련되는 경우, 치료법에는 환자에게서의 종양의 효과를 완화시키는 것을 내과 의사에 의해 수득되는 임의의 측정을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 종양의 완전한 경감은 요망되는 목적이고, 효과적인 치료법은 또한 종양의 부분적 경감을 달성하고 달성전이를 포함하는 종양의 성장 속도를 느리게 할 수 있는 임의의 측정을 포함할 것이다. 이러한 측정은 삶의 질을 연장시키고/시키거나 향상시키고 질병의 증상을 경감시키는데 효과적일 수 있다.

(i) 본 발명의 화학식 (I)의 화합물

본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 환자의 암을 치료하는 방법에서 사용될 수 있으며, 이러한 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 환자에게 투여함을 포함한다. 본 발명의 화합물은 약제 조성물의 형태로 투여될 수 있다.

화합물의 정확한 용량이 환자의 상태 및 필요를 고려하여 내과 의사의 결정으로 이루어질 것이지만, 통상적인 용량 및 투여 스케줄은 임상학적 시도에서 경험에 의해 결정될 것이다. 총 용량은 피검체 당 약 0.1 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 약 10 mg/kg의 범위일 것으로 예상된다.

(ii) GDEPT 치료법

GDEPT(암에 대한 유전자-지향 효소-프로드러그 치료법)는 본 발명의 화합물을 사용하기에 적절할 것으로 파악되는 도구이다. GDEPT 치료법은 종양에서 프로드러그를 활성화시키는 효소를 발현시킬 수 있는 벡터(핵산, 바이러스, 또는 박테리아 포자)의 투여를 포함한다. 이러한 프로드러그-활성 효소는 화학식 (I)의 화합물의 니트로기를 환원시켜 GDEPT 프로드러그로서 이들을 활성화시킬 수 있는 니트로환원제를 포함한다. 이러한 효소의 예로는 *E. coli*의 *nfsB* 유전자의 생성물이 있으며, 이는 호기성 및 저산소 조건 둘 모두에서 방향족 니트로기를 환원시킬 수 있는 니트로환원제(NTR)에 대해 코딩한다[Anlezark et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 44, 2289-2295]. GDPET에 대한 프로드러그-활성 니트로환원 효소의 추가 예로는 인간 시토크롬 P450 옥시도환원제가 있다[Patterson et al., Gene Ther., 2002, 9, 946-954]. GDEPT에 적합한 벡터는 NTR을 발현시키는 복제-결핍 아테노바이러스에 의해 기술되는 인간 아테노바이러스[Chen et al., Gene Ther., 2004, 11, 1126-1136], 및 프로드러그-활성 효소 시토신 디아미나제(deaminase)를 발현시키는 조건적 복제 아테노바이러스[Zhan, Cancer Gene Ther., 2005, 12, 19-25]를 포함한다. GDEPT 벡터 시스템으로서 사용될 수 있는 박테리아 포자의 예는 종양의 저산소 영역에서 발아시에 NTR을 발현시키는 재조합 클로스트리디아 종(*Clostridia sp.*)에 의해 제공된다[Lemmon et al., Gene Ther., 1997, 4, 791-796].

바람직하게는, GDEPT 효소는 박테리아 니트로환원제와 같은 비포유류 니트로환원 효소이다. WO 93/08288호에 기술된 대장균(*E. coli*) 니트로환원제가 적절할 수 있다. 효소는 표준 재조합 DNA 기술, 예를 들어 효소를 클로닝시키고, 이의 유전자 서열을 결정하고 서열의 절단, 치환, 제거 또는 삽입과 같은 방법, 예를 들어 사이트-지향 돌연변이 유도에 의해 유전자를 변형시키므로써 개질될 수 있다. 표준 재조합 DNA 기술의 논의에 대한 참고문헌으로 삼브룩 등의 문헌["Molecular Cloning" by Sambrook et al., (1989, Cold Spring Harbor)]이 있다. 개질은 화학식 (I)의 니트로기를 환원시킬 수 있는 효소를 지니면서 효소의 다른 성질, 예를 들어 반응의 속도 또는 선택성을 변경시키는 임의의 것으로 이루어질 수 있다.

또한, N- 및/또는 C-말단 서열의 작은 절단은 핵산 서열을 엔코딩하는 효소가 다양한 다른 벡터 서열에 연결되는 벡터를 생산하는데 요구되는 처리의 결과로서 발생할 수 있다.

하나의 적절한 투여 경로는 멸균 용액 중 입자의 주입에 의한 것이다. 예를 들어 패키징 세포주로부터 분리된 바이러스는 국소 살포 또는 직접 종양내 지향, 또는 예를 들어 복막내 주사에 의한 몸체 공동(공동내 투여)로의 직접 주사에 의해 투여될 수 있다.

GDEPT 시스템을 사용함에 있어서, 프로드러그는 벡터 엔코딩 효소의 투여 후에 대개 투여될 것이다. 프로드러그의 총 용량은 피검체 당 0.1 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 약 10 mg/kg의 범위로 예상된다.

(iii) ADEPT 치료법

ADEPT(암에 대한 항체-지향 효소-프로드러그 치료법)는 본 발명의 일부 화합물을 사용하기에 적합한 도구이다. ADEPT 시스템에 적용하기 위해, 종양 특정 마커에 대해 지향된 항체는 니트로환원 효소에 연결되며, 이는 상술된 바와 같이 개질될 수 있다. 항체는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "항체"는 반대로 특정되지 않는 한, 종양 타겟 항원에 대한 이들의 결합 활성을 유지시키는 전체 항체의 분절을 포함한다. 이러한 분절은 Fv, F(ab') 및 F(ab')₂ 분절, 및 단일 사슬 항체를 포함한다. 더욱이, 항체 및 이의 분절은 EP-A-239400호에 기술된 바와 같이, 인간화된 항체일 수 있다.

항체는 통상적인 융합 세포 기술에 의해, 또는 개질된 항체 또는 분절의 경우에서 재조합 DNA 기술에 의해, 예를 들어 촉진제에 실시가능하게 연결된 개질된 항체를 엔코딩하는 DNA 고조물의 적절한 숙주 벡터에서의 발현에 의해 생산될 수 있다. 적절한 숙주 세포는 박테리아(예를 들어, E. coli), 효모, 곤충 및 포유류를 포함한다. 항체가 이러한 재조합 기술에 의해 생산될 때, 효소는 항체 또는 이의 분절을 엔코딩하는 구조물 서열의 3' 또는 5' 말단에 효소를 엔코딩하는 핵산 서열(상술된 바와 같이 임의적으로 개질됨)을 연결시키므로써 생산될 수 있다.

ADEPT에 대한 항체/효소 콘주게이트는 동시에 투여될 수 있지만, 종종 임상학적 실시에서 종양 타겟의 영역에서 국소화되는 기회를 효소/제제 콘주게이트에 제공하기 위하여, 프로드러그 전에, 예를 들어 72 시간 내지 1 주일 전에 효소/제제 콘주게이트를 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 방법으로 작동시키므로써, 프로드러그가 투여될 때, 프로드러그의 세포 독성제로의 전환은 효소/제제 콘주게이트가 국소화되는, 예를 들어 타겟 종양의 영역 및 화학식 (I)의 독성 분절의 속방출이 최소화되는 영역으로 제한하도록 의도된다.

ADEPT에서 효소/제제 콘주게이트의 국소화 정도(일명 자유로이 순환하는 활성 콘주게이트에 대해 국소화된 비율)은 WO 89/10140호에 기술된 배제 및/또는 비활성 시스템을 사용하여 추가로 향상될 수 있다. 이는 대개 콘주게이트의 투여 후 및 프로드러그의 투여 전을 수반하며, 성분("제 2 성분")의 투여는 효소를 비활성화시키고/시키거나 혈액으로부터 콘주게이트 배제를 촉진시키기 위해 콘주게이트의 일부를 결합시킬 수 있다. 이러한 성분은 효소를 비활성화시킬 수 있는 시스템의 효소 성분에 대한 항체를 포함할 수 있다.

제 2 성분은 텍스트란, 리포솜, 알부민, 마크로글로불린 또는 혈액형 O 적혈구와 같은 거대분자에 연결될 수 있어 제 2 성분은 혈관 구획에 잔류하는 것으로부터 억제된다. 부가적이거나 대안적으로, 제 2 성분은 충분한 수의 공유결합된 갈락토스 잔부, 또는 락토즈 또는 만노스와 같은 다른 당의 잔부를 포함하여, 혈장 중 콘주게이트를 결합시킬 수 있지만 간 중의 갈락토스 또는 다른 당에 대한 수용체에 의해 혈장에서부터 콘주게이트와 함께 제거될 수 있다. 제 2 성분은 임의의 상당한 범위로, 프로드러그의 투여 전 및 동안 국소화된 콘주게이트를 비활성화시킬 수 있는 종양의 혈관외 공간에 들어가지 않도록 투여되고 이의 사용을 위해 고안되어야 한다.

ADEPT 시스템에서, 프로드러그 및 콘주게이트의 용량은 결국 내과적사의 선택에 의한 것일 것이며, 이는 연령, 체중 및 환자의 상태와 같은 인자를 고려할 것이다. 프로드러그 및 콘주게이트의 적절한 함량은 문헌[Bagshawe et al. Antibody, Immunoconjugates, and Radiopharmaceuticals (1991), 4, 915-922]에 제공된다. 콘주게이트의 적절한 용량은 500 내지 200,000 효소 유닛/m²(예를 들어, 20,000 효소 유닛/m²)일 수 있으며, 프로드러그의 적절한 용량은 일일에 환자당 약 0.1 내지 200 mg/kg, 바람직하게는 약 10 내지 100 mg/kg일 수 있다.

요망되는 치료의 사이트에서 콘주게이트의 최대 농도를 확보하기 위하여, 대개 적어도 4 시간에 두가지 성분의 투여를 별개로 구분하는 것이 요망될 수 있다. 정확한 기간은 타겟화된 종양의 특성 및 프로드러그의 특성을 포함하는 다양한 인자에 의해 영향을 받을 수 있으나, 대개 48 시간내에 요망되는 치료 사이트에 알맞은 농도의 콘주게이트를 유지할 것이다.

ADEPT 시스템은 니트로환원제와 함께 사용되는 경우, 또한 효소에 대한 적절한 공동인자를 포함한다. 적절한 공동인자는 니코틴산 또는 니코틴아미드의 리보사이드(riboside) 또는 리보타이드(ribotide)를 포함한다.

항체/효소 콘주게이트는 ADEPT 치료법에 일반적으로 사용되는 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다.

ADEPT에 대한 정확한 투여방법은 물론 개개 환자에 대한 개개의 임상적에 의해 결정될 것이며, 이는 프로드러그의 정확한 특성 및 프로드러그로부터 방출되는 세포독성에 의해 조절될 것이지만 일부 일반적인 지시가 제공될 수 있다. 이러한 타입의 화학치료법은 대개 개질된 바이로서의 비경구 투여를 포함할 것이며, 정맥내 경로에 의한 투여는 종종 가장 실용적인 것으로 밝혀졌다.

하기 실시예는 본 발명의 대표적인 것이며, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상세한 방법을 제공한다. 이들 실시예에서, 원소분석을 마이크로화학 실험실(University of Otago, Dunedin, NZ)에서 수행하였다. 용융점을 Electrothermal 2300 Melting Point Apparatus에서 결정하였다. NMR 스펙트럼을 Me₄Si를 기준으로, ¹H에 대해 400 MHz 및 ¹³C 스펙트럼에 대해 100 MHz에서 Bruker Avance-400 분광기에서 취득하였다. 질량 스펙트럼을 1000의 공칭 해상도로 70 eV의 이온 전위를 사용하여 VG-70SE 질량분광기에서 결정하였다. 고해상도 스펙트럼을 적절하게는 3000, 5000 또는 10000의 공칭 해상도에서 취득하였다. 모든 스펙트럼을 달리 기술하지 않는 한 기준으로서 PEK를 사용하여 전자 충격(EI)로서 취득하였다. 컬럼 크로마토그래피를 달리 기술하지 않는 한, 실리카겔(Merk, 230 내지 400 메쉬) 상에서 수행하였다.

실시예 1: 1-(클로로메틸)-5,6-디니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (1) (반응식 A). 디옥산(15 ml) 중 3차-부틸 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트 [J. Org. Chem., 1998, 63, 9414-9420] (101) (600 mg, 1.65 mmol)의 용액을 건조된 HCl로 포화시키고, 20℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 30℃미만, 감압하에서 증발시켰다. 잔부를 CH₂Cl₂와 희석된 수성 KHCO₃로 분별하고, 유기상을 물로 세척하고, 건조한 후, 실리카겔의 컬럼을 통하여 여과하여 1-(클로로메틸)-5-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (102) (372 mg, 86%)을 적색 고형물로서 취득하였다: mp (CH₂Cl₂/원유 에테르) 100-101℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (ddd, J= 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, J= 8.7, 6.8, 1.0 Hz, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.23-4.15 (m, 1 H), 3.89 (dd, J= 11.0, 3.7 Hz, 1 H), 3.81 (t, J= 9.7 Hz, 1 H), 3.78-3.66 (m, 2 H). 원소분석. (C₁₃H₁₁ClN₂O₂) C, H, N.

진한 H₂SO₄(5 ml) 중 화합물(102)(500 mg, 1.90 mmol)의 교반된 용액을 -5℃로 냉각시키고, 분말화된 KNO₃(288 mg, 2.85 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 추가 15 분 동안 교반한 후, 얼음물에 붓고, 고형물을 수집하고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 실리카겔의 컬럼을 통과시켜 여과하고, 생성물을 EtOAc/iPr₂O로부터 재결정화하여 1-(클로로메틸)-5,6-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (103) (446 mg, 76%)을 적색 고형물로서 취득하였다: mp 206-207℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.23 (dd, J= 8.7, 1.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J= 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.67 (dd, J= 8.4, 7.6 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.32-4.22 (m, 1 H), 3.94-3.83 (m, 2 H), 3.83-3.75 (m, 2 H). 원소분석. (C₁₃H₁₀ClN₃O₄) C, H, N.

건조된 CH₂Cl₂(10 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(122 mg, 0.49 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.13 ml, 1.49 mmol)로 처리한 후 DMF(10 μl)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 감압하에서 증발시키고, 건조된 벤젠과 공비혼합하였다. 얻어진 산 클로라이드를 -5℃로 냉각시키고, DMAP(5 mg)를 함유한 건조 피리딘 (2 ml) 중 아민(103)(100 mg, 0.33 mmol)의 얼음냉각 용액으로 처리하였다. 교반된 혼합물을 30 분 동안 실온으로 가온시킨 후, 묶은 수성 KHCO₃에 부었다. 고형물을 수집하고, CH₂Cl₂/EtOAc(19:1)로 용리시키면서 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제한 후 CH₂Cl₂/EtOAc로 재결정하여 화합물 (1)(84 mg, 48%)를 황색 고형물로서 취득하였다: mp 278-279℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.67 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.61 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J= 7.4 Hz, 1 H), 7.92 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 1.9 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.94 (t, J=10.6 Hz, 1 H), 4.73-4.60 (m, 2 H), 4.19-4.05 (m, 2 H), 3.94 (s, 33.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). HRMS (FAB) C₂₅H₂₁³⁵C₁N₄O₈에 대한 이론치, (M⁺) m/z 540.1048, 실험치 540.1051. 원소분석. (C₂₅H₂₁ClN₄O₈) C, H, N.

실시예 2: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,6-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (2) (반응식 A). 무수 DMA(4 ml) 중 아민(103)(100 mg, 0.33 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(111 mg, 0.39 mmol), EDCI[1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드](249 mg, 1.30 mmol) 및 무수 TsOH(40 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 N₂하, 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 묶

은 수성 NH_3 에 부었다. 고형물을 수집하고, CH_2Cl_2 에 실온에서 용해시키고, 건조하고, 30°C 미만 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 로 분쇄하여 미정제물(2)을 수득하였다. CH_2Cl_2 중 유리 염기의 용액을 $\text{HCl(g)}/\text{EtOAc}/\text{헥산}$ 으로 처리한 후 $\text{MeOH}/\text{Me}_2\text{CO}/\text{EtOAc}$ 로 재결정하여 화합물(2)· HCl (129 mg, 69%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp $225\text{--}226^\circ\text{C}$;

$^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.88 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 10.12 (br s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 8.40 (dd, $J=7.6, 0.6$ Hz, 1 H), 7.93 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.99 (t, $J=10.2$ Hz, 1 H), 4.79–4.66 (m, 2 H), 4.36 (t, $J=4.4$ Hz, 2 H), 4.20–4.07 (m, 2 H), 3.53 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 2.87 (s, 6 H). 원소분석 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_6\cdot\text{HCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 3: 6-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (3) (반응식 B). MeCN (150 ml) 중 3차-부틸 2-나프틸카르바메이트(104)[PCT 국제출원(2002) WO 02/067930호, Searcey, M., Patterson, L.H.](20.3 g, 83 mmol)의 교반된 용액을 0°C 에서 NBS (17.82 g, 100 mmol)로 일부씩 처리한 후 0°C 에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 용액을 짧은 실리카겔 컬럼을 통하여 여과하고, 생성물을 MeOH 로 재결정화시켜 3차-부틸 1-브로모-2-나프틸카르바메이트(105)(24.09 g, 90%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp $90\text{--}91^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.82 (s, 1 H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H). 원소분석 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$) C, H, N, Br.

DMF (6 ml) 중 화합물(105)(800 mg, 2.48 mmol)의 교반된 용액을 0°C 에서 NaH (119 mg, 오일 중 60%, 2.98 mmol)로 일부씩 처리하였다. 혼합물을 실온으로 30분 동안 가온시킨 후, 0°C 로 냉각시키고, 1,3-디클로로프로펜(0.72 ml, 7.8 mmol, 혼합된 이성질체)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 추가 4 시간 동안 교반한 후, 10% 수성 NaCl 로 희석시키고, $\text{EtOAc}(\times 2)$ 로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물($\times 3$)로 세척하고, 건조시키고, 감압, 100°C 에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /원유 에테르(7:3)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 3차-부틸 1-브로모-2-나프틸-(3-클로로-2-프로펜-1-일)카르바메이트(106)(958 mg, 97%)를 오일로서 수득하였다; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.07–7.94 (m, 2 H), 7.71 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.51, 7.45 (2 d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.44–6.26 (m, 1 H), 6.21–5.99 (m, 1 H), 4.58–4.46, 4.44–4.17, 4.14–3.96 (3m, 2 H), 1.50, 1.26 (2 s, 9 H). HRMS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_2$ 에 대한 이론치 (M^+) m/z 395.0288, 실험치 395.0261.

무수 벤젠(200 ml) 중 화합물(106)(23.0 g, 58 mmol), Bu_3SnH (16.4 ml, 61 mmol) 및 AIBN (1.2 g, 7.3 mmol)의 혼합물을 N_2 , 환류하에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /원유 에테르로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 오일을 제공하였다. 이를 MeOH 에 용해시키고 냉동시킨 후에, 침전물을 수집하고 원유 에테르로 재결정화시켜 3차-부틸 1-(클로로메틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(107)(13.6 g, 74%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp $107\text{--}108^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.07 (v br, 1 H), 7.94–7.80 (m, 3 H), 7.52 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 4.29–4.11 (m, 2 H), 4.08 (dd, $J=11.1, 2.3$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J=11.1, 2.9$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J=11.0, 7.1$ Hz, 1 H), 1.55 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$) C, H, N.

디옥산(15 ml) 중 화합물(107)(400 mg, 1.26 mmol)의 용액을 무수 HCl 로 포화시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 30°C 미만 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 피리딘(3 ml)에 용해시키고, 0°C 에서 트리플루오로아세트산 무수물(0.21 ml, 1.49 mmol)로 적가하였다. 혼합물을 실온으로 5분 동안 가온시킨 후, 물로 희석시키고, 침전된 고형물을 수집하고, CH_2Cl_2 에 용해시키고, 실리카겔을 통하여 여과하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(108)(363 mg, 92%)을 백색 고형물로서 수득하였다: mp (CH_2Cl_2 /원유 에테르) 157°C ; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.07–7.96 (m, 3 H), 7.62 (ddd, $J=8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1 H), 7.53 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1 H), 4.61–4.52 (m, 1 H), 4.51–4.39 (m, 2 H), 4.15 (dd, $J=11.3, 3.0$ Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J=11.3, 5.9$ Hz, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}$) C, H, N.

고형물(108)(4.7 g, 15 mmol)을 0°C 에서 CS_2 (60 ml) 중 AlCl_3 (7.0 g, 52 mmol) 및 AcCl (2.5 ml, 35 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 교반된 혼합물을 70°C 에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 60°C 에서 비등시키고, 검은색 잔류물을 냉각시키

고, 얼음 및 진한 HCl로 처리하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3×100 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(1:4)로 용리하여 64% 6-아세틸-1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(109) 및 23% 7-아세틸-1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(110) 및 물질의 잔부가 기타 아세틸화된 생성물의 혼합물로 NMR을 나타내는 생성물(3.9 g, 73%)을 수득하였다. 순수물(109)을 EtOAc/원유 에테르로 결정화시켜 백색 고형물로서 수득하였다: mp 121-123°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.72 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.60 (d, J= 9.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 8.25 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J= 7A, 0.9 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J= 8.3, 7.3 Hz; 1 H), 4.60-4.40 (m, 3 H), 4.18-4.10 (m, 1 H), 4.07-3.99 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 201.8, 153.2 (q, $J_{\text{C-F}}$ 36.9 Hz), 139.9, 136.1, 129.6, 128.1, 127.8, 127.5, 127.2, 126.8, 126.3, 124.9, 116.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 52.5, 47.6, 41.1, 30.0. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2$) C, H, N.

CH_2Cl_2 (20 ml) 중 화합물(109) (1.0 g, 2.8 mmol)의 용액을 기화된 HNO_3 (6 ml)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 얼음으로 켄칭하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:4 내지 1:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 6-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(111) (640 mg, 57%)을 갈색 고형물로서 수득하였다: mp 182-184°C (EtOAc/원유 에테르); ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.18 (s, 1 H), 9.06 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 4.68-4.63 (m, 1 H), 4.57-4.49 (m, 1 H), 4.48-4.30 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.65-3.58 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 200.4, 154.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ 39.2 Hz), 148.7, 139.2, 138.2, 130.9, 130.4, 127.7, 127.5, 125.9, 119.6, 115.7, 115.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 52.7, 45.4, 42.7, 28.5. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 20 ml) 중 화합물(111) (53 mg, 0.13 mmol)의 용액을 Cs_2CO_3 (100 mg, 0.31 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후 물(100 ml)에 붓고, CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조하고, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해시켰다. 피리딘(0.1 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 클로라이드 [화합물(1)의 합성에서 상술된 바와 같이 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(60 mg, 0.24 mmol)으로부터 제조됨]의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 수성 HCl(1N)로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 생성물을 EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후 CH_2Cl_2 /원유 에테르로 결정화시켜 화합물(3) (40 mg, 57%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 180-183°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.41 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 7.89 (dd, J= 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J= 6.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J= 8.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.85-4.80 (m, 1 H), 4.74-4.67 (m, 1 H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 200.5, 160.5, 150.5, 148.6, 141.4, 140.9, 138.9, 138.3, 130.6, 129.7, 128.7, 127.2, 126.6, 126.0, 125.7, 123.5, 118.8, 116.6, 107.1, 97.7, 61.5, 61.1, 56.3, 54.7, 45.6, 43.4, 28.5. 원소분석. ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 4: 6-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (4) (반응식 B). $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 50 ml) 및 Cs_2CO_3 (0.5 g, 1.5 mmol) 중 화합물 (111) (200 mg, 0.5 mmol)의 용액을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 물(100 ml)에 부었다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하고, 추출물을 건조하고, 디옥산 중 무수 HCl이 용액을 첨가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물에 순차적으로 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (180 mg, 0.63 mmol), EDCI (250 mg, 1.31 mmol), 무수 TsOH (20 mg, 0.12 mmol) 및 DMA (3 ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 얼음-냉각 묶은 수성 NaHCO_3 에 붓고 EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 (3×30 ml)로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 화합물(4) (200 mg, 75%)을 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) >300°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.71 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.35 (dd, J=8.5, 0.9 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J= 8.5, 7.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.20-7.15 (m, 2 H), 6.94 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.98-4.89 (m, 1 H), 4.73-4.68 (m, 1 H), 4.67-4.60 (m, 1 H), 4.16-4.04 (m, 4 H), 2.69 (s, 3 H), 2.68-2.63 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H); ^{13}C

NMR δ 200.7, 200.6, 160.5, 153.0, 147.2, 141.3, 136.8, 131.9, 131.7, 130.3, 129.7, 127.6, 127.4, 127.0, 117.4, 116.3, 115.7, 113.2, 106.1, 103.1, 66.1, 57.7, 54.7, 47.7, 45.4, 41.5, 28.5. 원소분석. ($C_{28}H_{27}ClN_4O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$) C, H, N, Cl.

실시예 5: 7-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (11) (반응식 B). 0℃에서 화합물(108)(0.88 g, 2.8 mmol)을 $PhNO_2$ 중 $AlCl_3$ 및 $AcCl$ 과 아실화시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 상기와 같이 처리하여, 미정제 생성물을 수득하였다. EtOAc/원유 에테르(0:1 내지 1:3)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 7-아세틸-1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (110) (196 mg, 출발 물질의 소비를 기초로 하여 33%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 168-170℃; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.68-4.62 (m, 1 H), 4.49-4.41 (m, 1 H), 4.28-4.19 (m, 1 H), 3.99-3.93 (m, 1 H), 3.61-3.55 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 197.6, 182.8, 154.9 (q, J_{C-F} 38.4 Hz), 142.1, 134.1, 132.2, 131.3, 131.1, 125.7, 125.5, 131.1, 118.1, 116.0 (q, J_{C-F} 288 Hz), 52.7, 45.4, 42.6, 26.6. 원소분석. ($C_{17}H_{13}ClF_3NO_2$) C, H, N. 추가 용리로 화합물(108)(360 mg, 40%)을 수득하였다.

진한 H_2SO_4 (10 ml) 중 화합물(200 mg, 0.56 mmol)의 용액을 5℃로 냉각시키고, 한번에 KNO_3 (60 mg, 0.6 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 5℃에서 30 분 동안 격렬하게 교반하였다. 반응을 냉수로 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. EtOAc/원유 에테르(1:4 내지 1:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 7-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(112) (177 mg, 86%) 을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 158-160℃; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1 H), 9.06 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.74-4.68 (m, 1 H), 4.58-4.51 (m, 1 H), 4.40-4.31 (m, 1 H), 4.00-3.92 (m, 1 H), 3.74-3.66 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 196.9, 149.1 (q, J_{C-F} 38.8 Hz), 140.7, 136.5, 131.5, 130.9, 130.8, 127.0, 126.5, 123.6, 123.1, 115.7 (q, J_{C-F} 288 Hz), 115.5, 52.8, 45.3, 42.7, 26.5. 원소분석. ($C_{17}H_{12}ClF_3N_2O_4$) C, H, N.

화합물(112)(80 mg, 0.2 mmol)을 탈블록화시키고, 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 클로라이드를 상술된 바와 같이 반응시키고, 미정제 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 화합물(11)(60 mg, 56%)을 수득하였다: mp 257-260℃; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.58 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.96 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.95-4.87 (m, 1 H), 4.67-4.58 (m, 2 H), 4.17-4.05 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 197.2, 160.6, 149.3, 147.5, 142.6, 140.3, 139.0, 134.9, 131.8, 131.3, 129.6, 126.0, 125.8, 125.1, 124.5, 123.1, 120.9, 115.5, 107.2, 98.0, 61.0, 60.8, 55.9, 54.9, 47.5, 41.2, 26.6. 원소분석. ($C_{27}H_{24}ClN_3O_7$) C, H, N.

실시예 6: 7-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (12) (반응식 B). 화합물(112)(117 mg, 0.44 mmol)을 유사하게 탈블록화시키고, 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록로라이드와 반응시켜 화합물(12)(230 mg, 98%)을 수득하였다: mp (CH_2Cl_2 /MeOH) >350℃; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.71 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.92-4.80 (m, 1 H), 4.74-4.60 (m, 2 H), 4.18-4.03 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{28}H_{27}ClN_4O_5 \cdot 5H_2O$) C, H, N, Cl.

실시예 7: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-술폰아미드 (7) (반응식 C). 고형물(108)(1.6 g, 5.1 mmol)을 얼음욕에서 냉각시키면서 클로로술폰산(6.0 ml, 90 mmol)에 점진적으로 첨가하였다. 혼합물을 이후 60℃로 2 시간 동안 가열하고, 반응을 교반하면서 얼음물에 천천히 부으므로써 켄칭하였다. 침전된 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(1:4 내지 1:1)로 용리하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰 클로라이드 (113) (0.53 g, 25%)를 옅은 화액 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 189-

192°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70-8.64 (m, 2 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.55-4.48 (m, 1 H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 3.98-3.93 (m, 1 H), 3.68-3.61 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 154.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.4 Hz), 143.9, 140.7, 132.7, 131.8, 130.1, 130.0, 125.8, 124.8, 123.2, 119.6, 115.9 (q, 30 $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 52.8, 45.4, 42.4. 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) C, H, N, Cl.

이후 용리액으로부터 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-술포닐 클로라이드 (114) (1.54 g, 73%)를 수득하였다; mp (EtOAc/원유 에테르) 181-183°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.87 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.72-4.66 (m, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 4.31-4.23 (m, 1 H), 3.95-3.81 (m, 1 H), 3.63-3.56 (m, 1 H); ^{13}C NMR 154.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.3 Hz), 141.5, 140.9, 131.0, 130.6, 128.6, 126.7, 126.5, 125.8, 125.5, 120.3, 115.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 52.6, 45.4, 43.0. 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) C, H, N, Cl.

6-술포닐 클로라이드(114)(750 mg, 1.9 mmol)를 진한 H_2SO_4 (20 ml)에 용해시키고, 용액을 얼음욕에서 냉각시키고, H_2SO_4 (15 ml) 중 KNO_3 (195 mg, 1.95 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반하고, 냉수로 채팅시키고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조하고, 감압하에서 농축하고, 얻어진 고형물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다. EtOAc/원유 에테르 (1:4 내지 1:1)로 용리하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-술포닐 클로라이드(115) (202 mg, 출발 물질의 소비를 기초로 하여 59%): mp (EtOAc/원유 에테르) 169°C (분해); ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.63 (s, 1 H), 8.22 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 4.66-4.56 (m, 2 H), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.17-4.02 (m, 2 H); ^{13}C NMR δ 153.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ 37.4 Hz), 149.2, 145.2, 137.7, 131.4, 130.5, 129.9, 127.7, 124.9, 118.6, 115.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz) 114.3, 52.6, 47.5, 41.4. 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) C, H, N. 화합물(114) (457 mg, 61%)을 또한 발견하였다.

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (1:1, 50 ml) 중 화합물(115)(300 mg, 0.66 mmol)의 용액을 진한 암모니아(0.5 ml)로 실온에서 30 분 동안 처리한 후, Cs_2CO_3 (0.5 g, 1.5 mmol)로 처리하고, 추가 15 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 ml)에 붓고, CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하고, 추출물을 건조시켰다. 이러한 용액에 무수 메탄올성 HCl (10 ml)의 용액을 첨가하였다. 10 분 후에, 혼합물을 감압하에서 건조상태까지 증발시켰다. 잔류물에 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록시 클로라이드 (160 mg, 0.55 mmol), EDCI (200 mg, 1.1 mmol), 무수 TsOH (20 mg, 0.12 mmol) 및 DMA (5 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후 얼음물 중 NaHCO_3 의 묽은 용액에 붓고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(3×30 ml)로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 로부터 결정화시켜 화합물(7)(200 mg, 53%)을 수득하였다: mp >320°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.73 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 2 H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.98-4.89 (m, 1 H), 4.73-4.61 (m, 2 H), 4.17-4.02 (m, 4 H), 2.68-2.63 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H); ^{13}C NMR δ 160.4, 153.0, 147.3, 141.1, 140.8, 131.9, 131.5, 130.6, 130.3, 129.7, 127.8, 127.5, 127.4, 116.8, 116.7, 116.4, 113.2, 106.1, 103.1, 66.0, 57.7, 54.7, 47.8, 45.4, 41.6. 원소분석. ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$) C, H, N, Cl.

실시예 8: 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술포나미드 (25) (반응식 C). 진한 H_2SO_4 (10 ml) 중 화합물(113)(250 mg, 0.63 mmol)의 용액을 상기와 같이 H_2SO_4 (5 ml) 중 KNO_3 (65 mg, 0.65 mmol)로 질화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술포닐 클로라이드 (116) (192 mg, 67%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 184-189°C; ^1H NMR [(CDCl_3)] δ 9.34 (s, 1 H), 9.28 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 9.0

H_z, 1 H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.58 (dd, J= 11.5, 8.8 Hz, 1 H), 4.42-4.33 (m, 1 H), 3.95 (dd, J= 11.7, 3.5 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J= 11.7, 7.7 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 153.4 (q, J_{C-F} 38 Hz), 153.0, 148.2, 147.0, 138.7, 133.2, 129.1, 126.7, 124.5, 122.0, 119.3, 115.9 (q, J_{C-F} 288 Hz), 52.6, 47.3, 41.2. 원소분석. (C₁₅H₉Cl₂F₃N₂O₅S) C, H, N, Cl.

진한 수성 NH₃(0.5 ml, 7.3 mmol)을 0℃에서 THF(10 ml) 중 화합물(299 mg, 0.65 mmol)의 용액에 첨가하고, 얼음욕을 제거하였다. 혼합물을 7 분 동안 교반한 후 Cs₂CO₃ (0.55 g, 1.7 mmol) 및 MeOH (4 ml)를 첨가하였다. 추가 15 분 동안 교반한 후, 혼합물을 염수로 희석시키고, CH₂Cl₂(×3)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조하고, 증발시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(117) (214 mg, 96%)를 오렌지색 고형물로서 수득하였다. 샘플을 EtOAc로 분쇄하였다: mp 183-187℃ (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.59 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 3.95-3.85 (m, 2 H), 3.81 (dd, J=11.2, 8.3 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J= 10.4, 3.0 Hz, 1 H). 원소분석. (C₁₃H₁₂ClN₃O₄S) C, H, N.

DMA(3 ml) 중 화합물(117) (161 mg, 0.47 mmol), 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (154 mg, 0.61 mmol), EDCI (361 mg, 1.88 mmol), 및 TsOH (16 mg, 0.09 mmol)의 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반한 후 0℃로 냉각시켰다. 얼음-냉각 수성 NaHCO₃를 첨가하였다. 침전된 고형물을 여과하고, 수성 NaHCO₃로 세척한 후 진공 건조기에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc로 분쇄하여 화합물(25)(2280 mg, 84%)을 황갈색 고형물로서 수득하였다: mp 280-285℃ (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.60 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.87 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 7.19 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (dd, J= 11.1, 10.0 Hz, 1 H), 4.68-4.59 (m, 2 H), 4.17-4.09 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). 원소분석. (C₂₅H₂₃ClN₄O₈S) C, H, N.

실시예 9: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (26) (반응식 C). 아민(117)을 실시예 7에 기술된 바와 같이 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산과 반응시켰다. 생성물을 CH₂Cl₂/MeOH로 결정화시켜 화합물(26)을 수득하였다. 이는 유리 염기로서 불안정하게 되도록 제공하였으며, 즉시 CH₂Cl₂/MeOH(1:1, 20 ml)에 용해시키고, 메탄올성 HCl(5 ml)로 처리한 후 원유 에테르로 침전시켰다. 고형물을 여과하여 수집하고, 공기-건조시켜 화합물(26·HCl)(110 mg, 59%)을 수득하였다: mp >350℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.82 (s, 1 H), 10.05 (br, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.44 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.94 (m, 1 H), 4.74-4.62 (m, 2 H), 4.38-4.33 (m, 2 H), 4.18-4.12 (m, 2 H), 3.57-3.51 (m, 2 H), 2.88 (s, 6 H); ¹³C NMR δ 160.6, 152.1, 147.0, 142.6, 142.5, 132.3, 132.2, 130.4, 130.0, 127.3, 125.6, 124.4, 121.3, 120.5, 116.2, 116.0, 113.4, 106.0, 104.0, 62.7, 55.5, 54.8, 47.6, 42.8, 41.4. 원소분석. (C₂₆H₂₆ClN₅O₆S·HCl·½H₂O) C, H, N.

실시예 10: 1-(클로로메틸)-3-[(2E)-3-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페노일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (27) (반응식 C). 아민(117)을 실시예 7에 기술된 바와 같이, (2E)-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜산과 반응시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc/원유 에테르(1:1 내지 1:0)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 화합물(27)(82%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 220-225℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.33 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.84 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.38 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.68-7.60 (m, 3 H), 7.28 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J= 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 4.70-4.58 (m, 3 H), 4.11-4.07 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H); ¹³C NMR δ 164.7, 150.0, 147.1, 146.6, 144.1, 142.4, 142.3, 131.9, 130.4, 127.4, 125.4, 124.3, 121.6, 121.3, 120.2, 115.9, 115.5, 114.4, 111.9, 55.6, 52.8, 47.7, 40.8. 원소분석. (C₂₃H₂₀ClN₃O₇S·½H₂O) C, H, N.

실시예 11: 1-(클로로메틸)-3-[5-(2-히드록시에톡시)인돌-2-카르보닐]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (28) (반응식 C). 아민(117)을 실시예 7에 기술된 바와 같이, 5-(2-히드록시에톡시)-1H-인돌-2-카르복실산과 반응시켰다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 침전물을 수집하여 화합물(28)(88%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 231-234℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.72 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.87 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J= 8.9

H_z, 1 H), 7.97 (dd, J= 8.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.42 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.00-4.93 (m, 1 H), 4.88-4.81 (m, 1 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 4.69-4.60 (m, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 4.05-3.98 (m, 2 H), 3.79-3.71 (m, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 1.95 (s, 1 H); ¹³C NMR δ 160.6, 153.2, 147.0, 142.6, 142.5, 132.2, 131.9, 130.4, 129.7, 127.4, 125.6, 124.4, 121.3, 120.5, 116.5, 116.1, 113.2, 106.3, 103.1, 69.8, 59.6, 54.8, 47.6, 41.4. 원소분석. (C₂₄H₂₁ClN₄O₇S·½H₂O) C, H, N.

실시예 12: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-히드록시-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 히드로클라이드(30) (반응식 C). 0℃에서 THF(15 ml) 중 화합물(116)(90 mg, 0.20 mmol)의 용액에 물(1 ml) 중 히드록실아민 히드로클로라이드(55 mg, 0.8 mmol)의 용액을 첨가한 후 물(2 ml) 중 NaHCO₃(132 mg, 1.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 오렌지색 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, Cs₂CO₃(0.12 g, 0.4 mmol) 및 MeOH(3 ml)을 첨가하였다. 냉각을 제거하고 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수로 희석시키고, CH₂Cl₂ (×4)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고, 증발시켜 1-(클로로메틸)-N-히드록시-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(118) (43 mg, 61%)를 적갈색 고형물로서 수득하였다. 샘플을 EtOAc/원유 에테르로 오렌지색 고형물로서 재결정화시켰다: mp 170-175℃(분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.63-9.58 (m, H), 8.63 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.30-4.22 (m, 1 H), 3.95-3.87 (m, 2 H), 3.82 (dd, J= 11.0, 8.2 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J= 10.5, 3.1 Hz, 1 H). 원소분석. (C₁₈H₁₂ClN₃O₅S) C, H, N.

DMA(2 ml) 중 화합물(118)(28 mg, 0.078 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (29 mg, 0.10 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), 및 TsOH (3 mg, 0.016 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 얼음-냉각 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(×3)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물로 세척하고, 건조하고, EtOAc 용액을 실리카상으로 증발시켰다. EtOAc/MeOH(9:1 이후 4:1 이후 3:2)로 용리시키면서 크로마토그래피하여 미정제물(30)(24 mg, 52%)을 수득하였다. 미정제 생성물을 CH₂Cl₂ (4 ml) 및 MeOH (4 ml) 에 현탁시키고, 메탄올성 HCl(1 ml)로 처리하였다. 90분 후에, 침전물을 여과시키고, 건조하여 화합물(30·HCl)(18 mg, 37%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 260-265℃ (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.83 (s, 1 H), 9.90 (br s, 1 H), 9.86 (d, J= 3.3 Hz, 1 H), 9.76 (d, J= 3.2 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.92 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.04-4.96 (m, 1 H), 4.72 (dd, J= 10.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.70-4.64 (m, 1 H), 4.40-4.34 (m, 2 H), 4.20-4.11 (m, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 2.89 (s, 6 H). 원소분석. (C₂₆H₂₆ClN₅O₇S·HCl·H₂O) C, H. HRMS (FAB)

C₂₆H₂₇³⁵ClN₅O₇S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 588.1320, 실험치 588.1334.

실시예 13: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰노히드라지드 디히드로클로라이드 (31) (반응식 C). t-부틸 카르바제이트(86 mg, 0.65 mmol)를 THF(5 ml) 중 화합물(116)(107 mg, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. Cs₂CO₃ (150 mg, 0.46 mmol) 및 MeOH (2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 추가 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, CH₂Cl₂(×2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:4 이후 2:3)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 EtOAc/원유 에테르로 재결정화시켜 3차-부틸 2-{[1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술폰닐}히드라진카르복실레이트(119) (72 mg, 67%)를 오렌지색 결정성 고형물로 수득하였다: mp 179℃ (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.60 (br s, 1 H), 9.18 (v br s, 1 H), 8.54 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.74 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.29-4.22 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 2 H), 3.80 (dd, J=11.0, 8.0 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J=10.5, 3.0 Hz, 1 H), 1.10 (br s, 9 H). HRMS (FAB) C₁₈H₂₁³⁵ClN₄O₆S에 대한 이론치 (M⁺) m/z 456.0870, 실험치 456.0877.

DMA(2 ml) 중 화합물(119)(59.4 mg, 0.13 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (48 mg, 0.17 mmol), EDCI(100 mg, 0.52 mmol), 및 TsOH(4.5 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 후, 0℃로 냉각시켰다. 얼음-냉각 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 3차-부틸 2-{[1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-일}카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술폰닐}히드라진카르복실레이트(120) (84 mg, 94%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp 175-180℃ (분해);

$^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 11.72 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 9.85 (br s, 1 H), 9.30 (v br s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.83 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.44 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.96 (m, 1 H), 4.72 (dd, J= 10.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.70-4.64 (m, 1 H), 4.17-4.09 (m, 2 H), 4.07 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.66 (t, J= 5.7 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 1.10 (br s, 9 H). HRMS (FAB) C₃₁H₃₆³⁵ClN₆O₈S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 687.2004, 실험치 687.2002.

화합물(120)(77 mg, 0.11 mmol)을 HCl/디옥산(4M, 2.5 ml)과 함께 16 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 화합물(31)(74 mg, 100%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 280-285°C (분해); $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 11.82 (d J=1.7 Hz, 1 H), 10.02 (br s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.88 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.74 (br s, 1 H), 8.45 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.96 (m, 1 H), 4.73 (dd, J= 10.8, 2.4 Hz, 1 H), 4.69-4.64 (m, 1 H), 4.37 (t, J= 5.0 Hz, 2 H), 4.20-4.11 (m, 2 H), 3.51 (t, J= 5.0 Hz, 2 H), 2.88 (d, J= 4.9 Hz, 6 H).

실시예 14: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(32) (반응식 C). 화합물(1160)(50 mg, 0.11 mmol)을 수성 메틸아민으로 처리한 후 상기 화합물(7)의 합성에서와 같이 처리하여 화합물(32)의 유리 염기를 수득하고, 이를 즉시 HCl 염(51 mg, 75%)으로 전환시켰다; mp >350°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 11.81 (s, 1 H), 9.9 (br s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.44 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.93 (m, 1 H), 4.74-4.61 (m, 2 H), 4.39-4.32 (m, 2 H), 4.17-4.12 (m, 2 H), 3.55-3.50 (m, 2 H), 2.87 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ (한개의 C가 관찰되지 않음) 160.7, 152.2, 147.0, 142.8, 138.0, 132.4, 130.7, 130.1, 127.3, 125.9, 124.7, 123.3, 120.7, 116.4, 116.3, 113.4, 106.4, 104.1, 62.8, 55.6, 54.9, 47.7, 42.9, 41.4, 28.6. 원소분석. (C₂₇H₂₈ClF₃N₅O₆S·HCl· $\frac{1}{2}$ H₂O) C, H, N.

실시예 15: 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(33) (반응식 C). THE (5 ml) 및 CH₂Cl₂ (5 ml) 중 화합물(116)(456 mg, 1.00 mmol)의 용액을 0°C에서 THF(0.5 ml) 중 에탄올아민(134 mg, 2.19 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 5 분 동안 교반한 후, 실온으로 10 분 동안 가온시키고, MeOH(20 ml) 중 Cs₂CO₃(980 mg, 3 mmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 추가 10 분 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(×2)로 세척하고, 건조하고, 실리카겔의 짧은 컬럼을 통해 여과한 후, 소량으로 농축시키고, i-Pr₂O/헥산을 희석시켜 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(121) (346 mg, 90%)를 수득하였다: mp 173-174°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 8.57 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.64 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 4.29-4.19 (m, 1 H), 3.95-3.84 (m, 2 H), 3.80 (dd, J=11.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J= 10.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.35 (D₂O 교환 후, t, J= 6.3 Hz, 2 H), 2.81 (t, J= 6.3 Hz, 2 H). 원소분석. (C₁₅H₁₆ClN₃O₅S) C, H, N.

아민(121)(75 mg, 0.19 mmol)을 MeOH/HCl(g)에 실온에서 용해시키고, 용액을 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(59 mg, 0.23 mmol), EDCI (149 mg, 0.78 mmol), 무수 TsOH (30 mg, 0.17 mmol) 및 무수 DMA (3 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조하고, 최소량의 DMF에 실온에서 용해시켰다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, 여과한 후, 헥산으로 희석시키고, 냉동시켜 화합물(33)(89 mg, 74%)을 수득하였다: mp 257-258°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 11.61 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.86 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.43 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (t, J= 5.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.93 (t, J=10.1 Hz, 1 H), 4.70-4.58 (m, 3 H), 4.18-4.07 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.39 (q, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.88 (q, J= 6.1 Hz, 2 H). 원소분석. (C₂₇H₂₇ClN₄O₉S) C, H, N.

실시예 16: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(35) (반응식 C). DMA(3 ml) 중 화합물(121)(46 mg, 0.11 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(37 mg, 0.13 mmol) 및 EDCI(83 mg, 0.44 mmol)의 혼합물을

N₂ 분위기하에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂와 차가운 (0℃) 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수층을 차가운 CH₂Cl₂ (×4)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 H₂O (×2), 염수 (×2)로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH에 용해시키고, 용매를 감압하에서 침전되기 시작할 때까지 증발시켰다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 화합물(35)(14 mg, 21%)을 수득하였다: mp 205-210℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.73 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.43 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J= 8.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (t, J= 5.4 Hz, 1 H), 7.41 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97 (t, J= 10.3 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J= 10.9, 2.3 Hz, 1 H), 4.68-4.61 (m, 2 H), 4.19-4.09 (m, 2 H), 4.07 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.43-3.35 (m, 2 H), 2.88 (q, J= 5.8 Hz, 2 H), 2.66 (t, J= 5.8 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). HRMS (FAB) C₂₈H₃₀³⁵ClN₅O₇S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 616.1633, 실험치 616.1630.

실시예 17: 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(37) (반응식 C). 아민(121)(75 mg, 0.19 mmol)을 MeOH/HCl(g)에 실온에서 용해시키고, 용액을 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. (E)-4-메톡시신나산(41 mg, 0.23 mmol), EDCI (149 mg, 0.78 mmol), 무수 TsOH (30 mg, 0.17 mmol) 및 무수 DMA (3 ml)를 이후 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조하고, 최소량의 DMF에 실온에서 용해시켰다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, 여과한 후 헥산으로 희석시키고, 냉동시켜 화합물(37)(68 mg, 64%)을 수득하였다: mp 250-251℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.35 (s, 1 H), 8.83 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.90 (t, J= 5.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J= 15.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 15.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.72-4.48 (m, 4 H), 4.13-4.06 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.38 (q, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.87 (q, J= 6.1 Hz, 2 H). 원소분석. (C₂₅H₂₄ClN₃O₇S) C, H, N.

실시예 18: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N,N-디메틸-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(38) (반응식 C). 디메틸아민(40% w/w 수용액, 0.12 ml, 0.9 mmol)을 0℃에서 THF(5 ml) 중 화합물(116)(104 mg, 0.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10 분 후에, 냉각욕을 제거하고 Cs₂CO₃(0.15 g, 0.46 mmol) 및 MeOH (2 ml)를 첨가하였다. 30 분 후에, 혼합물을 물로 희석시키고, CH₂Cl₂ (×2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 증발시키고 얻어진 적색 오일을 EtOAc로 결정화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-디메틸술폰아미드(122) (57 mg, 68%)를 적색 분말로서 수득하였다: mp 170-172℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.54 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.73 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.30-4.22 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 2 H), 3.83-3.73 (m, 2 H), 2.66 (s, 6 H). 원소분석. (C₁₅H₁₆ClN₃O₄S) C, H, N. 모액을 증발시키고 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(3:7)로 용리시키면서 크로마토그래피로 정제하여 화합물(122)(18 mg, 21%)을 수득하였다.

화합물(122)을 상기 화합물(7)의 합성에 대해 기술된 바와 같이, 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드와 반응시켜, 화합물(38)(97%)의 유리 염기를 수득하고, 즉시 HCl 염으로 전환시켰다: mp >350℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.83 (s, 1 H), 9.88 (br, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.82 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.46 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.93 (m, 1 H), 4.77-4.62 (m, 2 H), 4.38-4.31 (m, 2 H), 4.20-4.08 (m, 2 H), 3.56-3.46 (m, 2 H), 2.87 (s, 6 H), 2.73 (s, 6 H). ¹³C NMR δ 160.6, 152.1, 147.0, 142.9, 138.0, 133.9, 132.3, 130.8, 130.1, 127.2, 125.7, 125.0, 124.3, 120.7, 116.5, 116.3, 113.4, 106.3, 104.0, 62.8, 55.6, 54.8, 47.5, 42.9, 41.4, 37.4. 원소분석. (C₂₈H₃₀ClN₅O₆S·HCl·½H₂O) C, H, N.

실시예 19: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(39) (반응식 C). CH₂Cl₂/THF (1:1, 20 ml) 중 화합물(116)(50 mg, 0.11 mmol)의 용액을 N,N-디메틸에틸렌디아민 (25 mg, 0.28 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이후 Cs₂CO₃ (0.5 g, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 다른 15 분 동안 교반한 후, 물(100 ml)에 붓고, CH₂Cl₂ (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고, HCl/MeOH(10 ml)를 첨가하고, 용액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물, 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(80 mg, 0.28 mmol), EDCI(100 mg, 0.52

mmol), 무수 TsOH(20 mg, 0.12 mmol) 및 DMA(3 ml)를 혼합하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 끓은 NaHCO₃에 붓고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(3×30 ml) 및 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH로 결정화시켜 불안정한 화합물(39)을 수득하였다. 이를 CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 20 ml)에 용해시키고, HCl/MeOH (2 ml)를 첨가하였다. 원유 에테르로 침전시켜 화합물(39·HCl)(54 mg, 69%)을 수득하였다: mp >350℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.83 (s, 1 H), 10.25 (br, 1 H), 10.11 (br, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.90 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.48 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.44-8.38 (m, 1 H), 8.06 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.03-4.95 (m, 1 H), 4.77-4.64 (m, 2 H), 4.41-4.33 (m, 2 H), 4.19-4.10 (m, 2 H), 3.59-3.50 (m, 2 H), 3.19-3.16 (m, 4 H), 2.89 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.78 (s, 6 H), 2.77 (s, 3 H); ¹³C NMR δ (한개의 C가 발견되지 않음) 160.6, 152.1, 147.0, 143.0, 138.0, 132.3, 130.8, 130.0, 127.3, 126.0, 124.4, 123.4, 120.6, 116.3, 116.2, 113.4, 106.3, 104.0, 62.7, 55.6, 55.4, 54.8, 47.6, 42.7, 42.3, 41.3, 37.5. 원소분석. (C₃₀H₃₅ClN₆O₅S·HCl·½H₂O) C, H, N.

실시예 20: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-N-프로피오닐-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(40) (반응식 C). 진한 수성 NH₃ (0.32 ml, 4.7 mmol)를 -78℃에서 THF(10 ml) 중 화합물(116)(215 mg, 0.47 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10 분 후에, 물(10 ml), 수성 HCl(2N, 5 ml, 9.4 mmol), 및 EtOAc(20 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 염수를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, EtOAc 용액을 실리카 상으로 증발시켰다. EtOAc/원유 에테르(1:10 이후 1:3 이후 2:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(123) (158 mg, 77%)를 옅은 황색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc) 274-278℃ (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.11 (s, 1 H), 8.89 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.73-4.64 (m, 2 H), 4.57-4.49 (m, 1 H), 4.24-4.11 (m, 2 H). 원소분석. (C₁₅H₁₁ClF₃N₃O₅S) C, H, N.

프로피온산 무수물(83 μl, 0.64 mmol)을 THF (10 ml) 및 Et₃N (0.18 ml, 1.3 mmol) 중 화합물(123)(141 mg, 0.32 mmol) 및 DMAP (4 mg, 0.03 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. Cs₂CO₃(0.21 g, 0.64 mmol) 및 MeOH(10 ml)를 첨가하고, 혼합물을 추가 16 시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(2N, 4 ml)를 첨가하고, 유기 용매를 감압하에서 증발시켰다. 수성 잔류물을 염수로 희석시키고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르로 분쇄하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-N-프로피오닐-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드(124) (100 mg, 78%)를 적갈색 고형물로서 수득하였다: mp 173-177℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.06 (s, 1 H), 8.73 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J= 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 2 H), 3.81 (dd, J= 11.1, 8.2 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J= 10.5, 3.1 Hz, 1 H), 2.22 (q, J= 7.5 Hz, 2 H), 0.88 (t, J= 7.5 Hz, 3 H). 원소분석. (C₁₆H₁₆ClN₃O₅S·½EtOAc) C, H, N.

DMA(2 ml) 중 화합물(124)(89 mg, 0.22 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (83 mg, 0.29 mmol), EDCl(172 mg, 0.88 mmol), 및 TsOH(7.7 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 후, 0℃로 냉각하였다. 얼음-냉각 수성 NaHCO₃를 첨가하여, 분리하기 위해 미세 침전물을 야기시켰다. 혼합물을 0℃(3000 rpm, 10 분)에서 원심분리하고, 먼저 수성 NaHCO₃ 이후 물을 사용하여 얻어진 펠렛을 재현탁시키고, 다시 원심분리하였다. 얻어진 고형물을 건조시키고, 이후 EtOAc로 분쇄하여 화합물(40)(116 mg, 83%)을 옅은 갈색 고형물로 수득하였다: mp 221-225℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.75 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.78 (d, J= 1.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.98-4.91 (m, 1 H), 4.70 (dd, J= 10.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.65-4.58 (m, 1 H), 4.19 (t, J= 5.5 Hz, 2 H), 4.17-4.09 (m, 2 H), 3.06 (br s, 2 H), 2.54 (s, 6 H), 2.03 (q, J= 7.5 Hz, 2 H), 0.87 (t, J= 7.5 Hz, 3 H). HRMS (FAB) C₂₉H₃₁³⁵ClN₅O₇S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 628.1633, 실험치 628.1634.

실시예 21: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르보닐트릴(6) (반응식 D). 디글림(10 ml) 및 Ti(OiPr)₄ (200 mg, 0.7 mmol)를 N₂ 하에서 화합물(114) (660 mg, 1.6 mmol), ZnI₂(653 mg, 2.4 mmol), LiCl(63 mg, 1.45 mmol), 및 PdCl₂(PhCN)₂(16 mg, 0.04 mmol)의 혼합

물에 첨가하고, 혼합물을 155℃에서 30 분 동안 교반 및 가열하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl(0.05 M, 50 ml)에 붓고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물 케이크를 CH_2Cl_2 (50 ml, 이후 3×30 ml)와 혼합하고, 각각의 혼합물을 여과하였다. 여과물을 건조하고, 농축하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(1:5 내지 1:2)로 용리하여 1-(클로로메틸)-6-요오도-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(125)을 옅은 황색 고형물(630 mg, 90%)로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 174-177℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 8.14 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J= 7.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.48-4.39 (m, 1 H), 4.21-4.13 (m, 1 H), 3.96-3.89 (m, 1 H), 3.56-3.48 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 154.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.3 Hz), 140.8, 137.3, 135.0, 132.8, 129.5, 128.4, 125.8, 123.4, 118.6, 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 100.6, 52.8, 45.4, 42.8. 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{INO}$) C, H, N.

THF(30 ml) 중 화합물(125)(148 mg, 0.34 mmol), KCN(120 mg, 1.9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.01 mmol), 및 CuI (50 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 격렬하게 교반하면서 N_2 하, 환류하에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50 ml)로 희석시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 EtOAc/원유 에테르(1:5 내지 1:2)로 용리시키면서 크로마토그래피하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르보니트릴(126) (97 mg, 85%)를 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 158-160℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.63 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J= 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J= 8.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.70-4.63 (m, 1 H), 4.51-4.43 (m, 1 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.95-3.89 (m, 1 H), 3.64-3.55 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 154.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.3 Hz), 141.5, 132.0, 130.7, 129.0, 127.7, 127.5, 126.7, 119.7, 117.2, 115.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 111.7, 52.7, 45.4, 42.6. 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}\cdot\frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

CH_2Cl_2 (10 ml) 중 화합물(126)(60 mg, 0.18 mmol)의 용액을 발연 HNO_3 (1.5 ml)로 처리하고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응을 얼음으로 켄칭하고 CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:4 내지 1:1)로 용리시키면서 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르보니트릴(127) (28 mg, 41%)을 갈색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 201-205℃ (분해); ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.87 (s, 1 H), 8.63 (dd, J= 8.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J= 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J= 8.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.73-4.61 (m, 2 H), 4.55-4.49 (m, 1 H), 4.22-4.15 (in, 1H), 4.12-4.07 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 153.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ 37.6 Hz), 146.8, 139.8, 137.7, 132.6, 130.3, 129.4, 128.3, 118.7, 115.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 115.1, 114.8, 105.4, 52.7, 47.4, 41.1. 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$) C, H, N.

Cs_2CO_3 (0.5 g, 1.5 mmol)를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 20 ml) 중 화합물(127)(10 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 물(100 ml)에 붓고, CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 용액을 디옥산(10 ml) 중 무수 HCl의 용액과 혼합하였다. 30 분 후에, 혼합물을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물에 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(100 mg, 0.34 mmol)를 첨가한 후, EDCI(100 mg, 0.55 mmol), 무수 TsOH(20 mg, 0.12 mmol) 및 DMA(3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 묽은 얼음-냉각 수성 NaHCO_3 에 붓고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(3×30 ml)로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켜 화합물(6)(88 mg, 66%)을 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) >300℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.26 (br, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.14 (dd, J= 8.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J= 8.5, 7.3 Hz, 1 H), 7.38 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.15-7.05 (m, 3 H), 4.95-4.90 (m, 1 H), 4.84-4.77 (m, 1 H), 4.37-4.29 (m, 1 H), 4.17-4.11 (m, 2 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 3.67-3.58 (m, 1 H), 2.81-2.76 (m, 2 H), 2.37 (s, 6 H); ^{13}C NMR δ 160.7, 154.3, 148.3, 142.4, 135.9, 131.7, 130.2, 129.1, 128.7, 128.2, 127.9, 127.6, 119.2, 118.3, 116.3, 115.2, 112.8, 107.9, 106.8, 103.7, 66.8, 58.5, 54.8, 46.0, 45.5, 43.4. 원소분석. ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\cdot 4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 22: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드 (5) (반응식 D). 고형물(126)(500 mg, 1.48 mmol)을 90% H_2SO_4 (5 ml)에 첨가하고, 70℃에

서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔(EtOAc/원유 에테르, 1:1 내지 1:0) 상에서 크로마토그래피하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드(128) (410 mg, 78%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 190-193°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.54-8.45 (m, 2 H), 7.89 (d, J =5.8 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J =7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J =8.4, 7.1 Hz, 1 H), 5.91 (br, 2 H), 4.69-4.61 (m, 1 H), 4.48-4.40 (m, 1 H), 4.25-4.17 (m, 1 H), 3.97-3.89 (m, 1 H), 3.58-3.50 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 170.7, 153.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.0 Hz), 140.5, 134.6, 129.7, 128.6, 126.5, 125.6, 125.4, 124.8, 118.4, 115.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 53.4, 45.4, 43.0. 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N, Cl.

CH_2Cl_2 (20 ml) 중 화합물(128)(300 mg, 0.84 mmol)의 교반된 용액을 발연 HNO_3 (2 ml)로 30 분 동안 실온에서 처리한 후 얼음으로 켄칭시키고, CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르/메탄올(5:1:0 내지 9:0:1)로 용리하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드(129) (150 mg, 45%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 272-277°C (EtOAc/원유 에테르); ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.78 (s, 1 H), 8.30 (dd, J =8.4, 1.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.91 (dd, J =7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J =8.4, 7.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 4.69-4.61 (m, 2 H), 4.52-4.47 (m, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 4.13-4.07 (m, 1 H); ^{13}C NMR δ 169.3, 153.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 37.8 Hz), 148.1, 138.6, 133.4, 132.4, 130.1, 128.7, 127.9, 126.1, 119.3, 115.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 114.4, 52.7, 47.5, 41.2. 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$) C, H, N, Cl.

추가 용리로 1-(클로로메틸)-9-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-6-카르복사미드 (130) (100 mg, 30%)를 수득하였다. 하기 NMR로만 특징된다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.71 (d, J =9.2 Hz, 1 H), 8.49 (d, J =9.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J =7.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J =7.6 Hz, 1 H), 6.30 (br, 1 H), 6.13 (br, 1 H), 4.57-4.50 (m, 1 H), 4.47-4.39 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.59-3.57 (m, 1 H), 3.33-3.25 (m, 1 H).

Cs_2CO_3 (0.5 g, 1.5 mmol)를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 20 ml) 중 화합물(129)(50 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 실온에서 15 분 후에 물(100 ml)에 붓고, CH_2Cl_2 (3×50 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 용액을 디옥산(5 ml) 중 무수 HCl의 용액과 혼합하였다. 15 분 후에 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물에 순차적으로 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(50 mg, 0.18 mmol), EDCI (80 mg, 0.42 mmol), 무수 TsOH (20 mg, 0.12 mmol) 및 DMA(3 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 얼음물 중 NaHCO_3 의 묽은 용액에 붓고, EtOAc(3×50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(3×30 ml)로 세척한 후 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하여 화합물(5)(48 mg, 72%)를 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) >350°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.7 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.26 (dd, J =8.4, 1.0 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.84 (dd, J =7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J =8.3, 7.1 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.40 (d, J =8.9 Hz, 1 H), 7.18 (d, J =2.1 Hz, 2 H), 6.95 (dd, J =8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97-4.90 (m, 1 H), 4.72-4.58 (m, 2 H), 4.16-4.04 (m, 4 H), 2.68-2.63 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H); ^{13}C NMR δ (한개의 C가 관찰되지 않음) 169.5, 160.4, 153.0, 147.9, 140.8, 133.4, 131.8, 131.0, 130.3, 129.9, 127.7, 127.4, 125.7, 118.3, 116.3, 115.2, 113.2, 106.0, 103.1, 66.2, 57.7, 54.7, 47.8, 45.5, 41.5. 원소분석. ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_5$) C, H, N, Cl.

실시예 23: 1-(클로로메틸)-5,7-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(8) (반응식 E). 무수 CH_2Cl_2 (70 ml) 중 화합물(108)(5.24 g, 16.7 mmol)의 교반된 용액을 10°C에서 발연 HNO_3 (2.0 ml, 48 mmol)으로 적가 처리한 후 실온으로 5 분 동안 가온시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 ml)으로 희석시키고, 얻어진 용액을 물로 세척하고, 건조하고, 실리카겔의 컬럼을 통해 여과한 후, 25 ml로 농축시키고, EtOAc(25 ml)로 희석시켰다. 냉동시킨 후, 침전물을 수집하고, EtOAc로 세척하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-7-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(131) (2.31 g, 39%)을 옅은 황색 고형물로서 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPr}_2\text{O}$) 213-214°C; ^1H NMR [

(CD₃)₂SO] δ 9.06 (s, 1 H), 8.48 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.33-8.25 (m, 2 H) 4.67-4.51 (m, 2 H), 4.46 (br d, J= 10.6 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J=11.3, 3.0 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J=11.3, 5.5 Hz, 1 H). 원소분석. (C₁₅H₁₀ClF₃N₂O₃) C, H, N.

상기 결정화로부터의 모액을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. CH₂Cl₂/원유 에테르 (1:1)로 용리하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-9-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(132) (1.67 g, 28%)를 얻은 황색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 139-140°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.58 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.39 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 8.30 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J= 7.6, 0.9 Hz, 1 H), 7.69 (t, J= 7.9 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J=11.1, 8.7 Hz, 1 H), 4.33 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 4.03-3.90 (m, 1 H), 3.73 (dd, J= 11.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.51 (dd, J= 11.4, 6.8 Hz, 1 H). 원소분석.(C₁₅H₁₀ClF₃N₂O₃) C, H, N.

추가 용리로 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(133) (165 mg, 3%) [J. Med. Chem., 1999, 42 3400-3411]을 수득하였다.

디옥산(30 ml) 중 화합물(131)(1.00 g, 2.79 mmol)의 용액을 물(3 ml) 및 MeOH(17 ml) 중 Cs₂CO₃ (3.26 g, 10 mmol)의 용액으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 격렬하게 교반하였다. 얻어진 용액을 AcOH(1.2 ml)로 처리한 후, 감압하에서 소량으로 농축하고, 물과 CH₂Cl₂로 분별하였다. 유기상을 물(×2)로 세척하고, 건조하고, 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하였다. 증발시키고, 원유 에테르/iPr₂O로 분쇄하여 1-(클로로메틸)-7-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(134) (702 mg, 96%)을 오렌지-적색 고형물로서 수득하였다: mp (CH₂Cl₂/원유 에테르) 121-122°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.76 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J= 9.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.17-4.04 (m, 1 H), 3.95-3.78 (m, 2 H), 3.76-3.63 (m, 2 H). 원소분석. (C₁₃H₁₁ClN₂O₂) C, H, N.

진한 H₂SO₄ (10 ml) 중 화합물(901 mg, 3.43 mmol)의 교반된 용액을 -5°C로 냉각시키고, 분말화된 KNO₃ (520 mg, 5.14 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 추가 15 분 동안 교반한 후, 얼음물에 붓고, 고형물을 수집하였다. 이를 뜨거운 EtOAc에 용해시키고, 용액을 동일한 부피의 CH₂Cl₂로 희석시키고, 실리카겔의 짧은 컬럼을 통해 여과하였다. 용리액을 소량으로 농축하고, MeOH를 첨가하여 1-(클로로메틸)-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (135) (824 mg, 78%)를 적색 고형물로서 침전시켰다: mp (EtOAc/iPr₂O) 239-240°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.06 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J= 9.3, 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.33-4.24 (m, 1 H), 3.98-3.88 (m, 2 H), 3.84 (dd, J= 11.1, 7.9 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J= 10.7, 3.2 Hz, 1 H). 원소분석.(C₁₃H₁₀ClN₃O₄) C, H, N, Cl.

무수 CH₂Cl₂ 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(122 mg, 0.49 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.13 ml, 1.49 mmol)로 처리한 후 DMF(10 μl)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 감압하에서 증발시키고, 벤젠으로 건조물을 공비혼합하였다. 얻어진 산 클로라이드를 -5°C로 냉각시키고, DMAP(5 mg)이 함유된 무수 피리딘(2 ml) 중 아민(135)(100 mg, 0.33 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 교반된 혼합물을 실온으로 30 분 동안 가온시킨 후, 묽은 수성 KHCO₃에 부었다. 침전물을 수집하고, CH₂Cl₂/EtOAc(19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, CH₂Cl₂/EtOAc로 결정화하여 화합물(8)(124 mg, 71%)을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: mp 251-252°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.66 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 9.33 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.45 (d, J= 9.3 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J= 9.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.95 (dd, J= 11.1, 10.3 Hz, 1 H), 4.72-4.58 (m, 2 H), 4.18-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). HRMS (FAB) C₂₅H₂₁³⁵ClN₄O₈에 대한 이론치 (M⁺) m/z 540.1048, 실험치 540.1043. 원소분석.(C₂₅H₂₁ClN₄O₈) C, H, N.

실시예 24: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(9) (반응식 E). 무수 DMA(8 ml) 중 아민(135)(100 mg, 0.33 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(111 mg, 0.39 mmol), EDCI(249 mg, 1.30 mmol) 및 무수 TsOH (4.0 mg, 0.02 mmol)의 혼

합물을 N_2 하, 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH_3 에 부었다. 염기성 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 침전물을 수집하고 실온에서 EtOAc(300 ml)에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고, 건조한 후, 30°C 미만 감압하에서 10 ml로 농축하여 미정제물(9)을 수득하였다. MeOH 중 유리 염기의 현탁액을 HCl(g)/EtOAc로 처리한 후 MeOH/ Me_2CO /EtOAc로 결정화시켜 화합물(9·HCl)(114 mg, 60%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 263-264°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.88 (s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 9.34 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 5.00 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.78-4.65 (m, 2 H), 4.36 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.22-4.09 (m, 2 H), 3.52 (t, J = 4.5 Hz, 2 H), 2.80 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{26}H_{24}ClN_5O_6 \cdot HCl$) C, H, N.

실시예 25: 1-(클로로메틸)-5,9-디니트로-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(51) (반응식 E). 디옥산(10 ml) 중 화합물(132)(1.54 g, 4.29 mmol)의 용액을 물(3 ml) 및 MeOH(7 ml) 중 Cs_2CO_3 (3.26 g, 10 mmol)의 용액으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 AcOH(1.2 ml)로 처리한 후, 감압하에서 소량으로 농축하고, 물과 CH_2Cl_2 로 분별하였다. 유기상을 물($\times 2$)로 세척하고, 건조하고, 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하였다. 얻어진 오일을 EtOAc/원유 에테르로 결정화하여 1-(클로로메틸)-9-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(136) (1.03 g, 91%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 100°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.07 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.81-3.71 (m, 1 H), 3.71-3.62 (m, 1 H), 3.62-3.54 (m, 1 H), 3.33-3.25 (m, 2 H). 원소분석. ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) C, H, N.

진한 H_2SO_4 (9 ml) 중 아민(136)(900 mg, 3.43 mmol)의 교반된 용액을 -5°C로 냉각시키고, 분말화된 KNO_3 (520 mg, 5.14 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 추가 15 분 동안 교반한 후 얼음물에 붓고, 고형물을 수집하였다. 원유 에테르/EtOAc (3:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후 CH_2Cl_2/iPr_2O 로 두 번 재결정하여 1-(클로로메틸)-5,9-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (137) (394 mg, 37%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 130-131°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.21 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 3.89-3.81 (m, 1 H), 3.72-3.62 (m, 2 H), 3.41-3.35 (m, 2 H). 원소분석. ($C_{13}H_{10}ClN_3O_4$) C, H, N, Cl.

원유 에테르/EtOAc (2:1)로 추가 용리하여 1-(클로로메틸)-7,9-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(138) (122 mg, 12%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/ iPr_2O) 216-218°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 3.76-3.68 (m, 1 H), 3.67 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.38-3.24 (D_2O 교환 후, m, 2 H). 원소분석. ($C_{13}H_{10}ClN_3O_4$) C, H, N, Cl.

무수 CH_2Cl_2 (10 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (122 mg, 0.49 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.13 ml, 1.49 mmol)로 처리한 후 DMF(10 μ l)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하고, 건조물을 벤젠과 공비혼합하였다. 얻어진 산 클로라이드를 -5°C로 냉각시키고, DMAP(5 mg)을 함유한 무수 피리딘 (2 ml) 중 아민(137)(100 mg, 0.33 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 교반된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 가온시킨 후, 묽은 수성 $KHCO_3$ 에 부었다. 침전물을 수집하고, CH_2Cl_2 /EtOAc (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후 CH_2Cl_2 /EtOAc로 결정화시켜 화합물(51)(106 mg, 60%)을 황색 고형물로 수득하였다: mp 270-271°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.67 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.53 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.93 (dd, J = 10.9, 9.0 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.99-3.89 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.70 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.55 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1 H). HRMS (FAB) $C_{25}H_{21}^{35}ClN_4O_8$ 에 대한 이론치 (M^+) m/z 540.1048, 실험치 540.1034. 원소분석. ($C_{25}H_{21}ClN_4O_8$) C, H, N.

실시예 26: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,9-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(52) (반응식 E). 무수 DMA(6 ml) 중 아민(137)(100 mg, 0.33 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(111 mg, 0.39 mmol), EDCI(249 mg, 1.30 mmol) 및 무수 TsOH(40 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 N₂하, 실온에서 6시간 동안 교반한 후 묽은 수성 NH₃에 부었다. 고형물을 수집하고, 실온에서 CH₂Cl₂에 용해시키고, 건조시키고, 30℃ 미만, 감압하에서 소량으로 농축하고 EtOAc/iPr₂O로 희석시켜 화합물(52)을 수득하였다.

CH₂Cl₂ 중 유리 염기의 용액을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후 MeOH/Me₂CO/EtOAc로 결정화시켜 화합물(52·HCl)(99 mg, 53%)을 황색 고형물로 수득하였다: mp 187-191℃; ¹H NMR (CD₃)₂SO δ 11.87 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 10.01 (br s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.53 (dd, J= 8.8, 1.0 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J= 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J= 8.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J= 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J=10.9, 1.7 Hz, 1 H), 4.35 (t, J= 5.0 Hz, 2 H), 4.02-3.92 (m, 1 H), 3.70 (dd, J= 11.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.58 (dd, J=11.4, 7.2 Hz, 1 H), 3.52 (t, J= 4.8 Hz, 2 H), 2.87 (s, 6 H). 원소분석. (C₂₆H₂₄ClN₅O₆·HCl) C, H, N.

실시예 27: 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-[5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐]-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(15) (반응식 F). 분말화된 분자체(2 g)를 함유한 무수 t-BuOH(120 ml) 중 6-시아노-2-나프트산[J. Med. Chem., 2004, 47, 303-324] (139)(4.62 g, 23.4 mmol)의 현탁액을 Et₃N (3.91 ml, 28.1 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온, N₂하에서 30 분 동안 교반하였다. DPPA (5.55 ml, 25.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 6 시간 동안 교반한 후, 절반 부피로 농축하고, 묽은 수성 NaHCO₃에 부었다. 얻어진 고형물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 크로마토그래피 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 6-시아노-2-나프틸카르바메이트(140) (4.68 g, 74%)를 수득하였다: mp (MeOH/H₂O) 135-136℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.85 (s, 1 H), 8.42 (d, J= 0.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J= 1.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J= 8.7 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J= 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J= 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H). 원소분석. (C₁₆H₁₆N₂O₂) C, H, N.

MeCN(80 ml) 중 화합물(140)(4.48 g, 18 mmol) 및 NBS(3.85 g, 21.6 mmol)의 용액을 환류하에서 1 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 10% 수성 Na₂SO₃, 물로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 용리하면서, 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-브로모-6-시아노-2-나프틸카르바메이트(141) (5.69 g, 91%): mp (iPr₂O/헥산) 164-166℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.01 (s, 1 H), 8.63 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 1.50 (s, 9 H). 원소분석. (C₁₆H₁₅BrN₂O₂) C, H, N, Br.

무수 DMF(50 ml) 중 니트릴(141)(5.78 g, 16.6 mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 NaH (0.80 g, 20.0 mmol, 오일 중 60%)로 처리하였다. 얻어진 현탁액을 실온으로 30 분 동안 가온시킨 후, 0℃로 다시 냉각시키고, 1,3-디클로로프로판(4.8 ml, 52 mmol, 혼합된 이성질체)로 처리하였다. 실온에서 추가 6 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(×3)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물(×3)로 세척하고, 건조하고, 80℃, 고진공하에서 건조상태로 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1-브로모-6-시아노-2-나프틸(3-클로로-2-프로페닐)카르바메이트(142) (6.77 g, 96%)를 폼으로서 수득하였다: ¹H NMR [(CD₃)₂SO] (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.69 (s, 1 H), 8.35 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.13, 8.12 (2 d, J= 8.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.69, 7.63 (2d, J= 8.7 Hz, 1 H), 6.42-6.29 (m, 1 H), 6.17-5.99 (m, 1 H), 4.55-4.45, 4.40-4.19, 4.15-3.98 (3 m, 2 H), 1.48, 1.24 (2 s, 9 H). HRMS (FAB) C₁₉H₁₉⁷⁹Br³⁵ClN₂O₂에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 421.0318, 실험치 421.0306.

무수 벤젠(80 ml) 중 화합물(142)(6.78 g, 16.1 mmol)의 용액을 Bu₃SnH (4.33 ml, 16.1 mmol)로 처리한 후 AIBN (0.3 g, 1.8 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 N₂하, 환류하에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. CH₂Cl₂로 용리하여 오일을 수득하고, 이를 iPr₂O로 분쇄하여 3차-부틸 7-시아노-1-메틸-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트로 오염된 화합물(143)을 수득하였다. CH₂Cl₂/iPr₂O로 두 번 재결정화하여 순수한 3차-부틸 1-(클로로메틸)-7-시아노-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(143) (4.49

g, 81%): mp 171-172°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.55 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 8.18 (v br, 1 H), 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H), 4.34-4.25 (m, 1 H), 4.21 (t, $J=10.5$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J=11.3, 2.8$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J=11.1, 3.1$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J=11.1, 6.7$ Hz, 1 H), 1.55 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

분말화된 카르바메이트(143)(1.00 g, 2.9 mmol)를 0°C에서 교반된 진한 H_2SO_4 (10 ml)에 조금씩 첨가하고, 혼합물을 실온으로 10 분 동안 가운시켰다. 얻어진 용액을 -5°C로 냉각시키고, 진한 H_2SO_4 (2 ml) 중 KNO_3 (324 mg, 3.2 mmol)의 용액을 적가 처리하였다. 0°C에서 추가 5분 동안 교반한 후에, 혼합물을 얼음/물에 붓고, 묽은 수성 NH_3 로 중화시켰다. 얻어진 고형물을 CH_2Cl_2 로 하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후 CH_2Cl_2 , 이후 EtOAc로 재결정화하여 1-(클로로메틸)-7-시아노-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(144) (522 mg, 62%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 237-238°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.55 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.74 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.29-4.21 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 2 H), 3.80 (dd, $J=11.1, 8.1$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J=10.6, 3.1$ Hz, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$) C, H, N, Cl.

진한 H_2SO_4 (1.8 ml) 및 물(0.2 ml)의 혼합물 중 화합물(144)(100 mg, 0.35 mmol)의 용액을 65°C에서 1 시간 동안 가열한 후 냉각시키고 포화 수성 KHCO_3 로 중화시켰다. 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, EtOAc에 용해시켰다. 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과한 후, 농축하고 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 로 희석시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(145) (92 mg, 86%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/ $i\text{Pr}_2\text{O}$) >300°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.61 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.09, 7.39 (2 br s, 2 H), 7.95 (dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.26-4.18 (m, 1 H), 3.91 (dd, $J=11.0, 3.8$ Hz, 1 H), 3.86 (td, $J=9.9, 2.3$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J=11.0, 8.5$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J=10.3, 2.6$ Hz, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$) C, H, N.

무수 CH_2Cl_2 (2 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(63 mg, 0.25 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(65 μl , 0.75 mmol)로 처리한 후, DMF(10 μl)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 증발시킨 후 벤젠과 공비혼합하였다. 얻어진 산 클로라이드를 -5°C로 냉각시키고, DMAP(4 mg)을 함유한 무수 피리딘(1 ml) 중 아민(145)(50 mg, 0.16 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 묽은 수성 KHCO_3 에 붓고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, EtOAc/THF(4:1)에 용해시켰다. 이러한 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과한 후 농축하여 화합물(150)(74 mg, 84%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp (THF/EtOAc) 287-289°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.85 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.27, 7.60 (2 s, 2 H), 8.15 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.92 (dd, $J=10.7, 9.5$ Hz, 1 H), 4.68-4.56 (m, 2 H), 4.18-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). 원소분석. ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_7$) C, H, N.

실시예 28: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(16) (반응식 F). 무수 DMA(4 ml) 중 화합물(145)(86 mg, 0.28 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(96 mg, 0.34 mmol), EDCI(216 mg, 1.13 mmol) 및 무수 TsOH(30 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 N_2 하, 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH_3 에 부었다. 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, MeCN(30 ml) 중 현탁액으로서 1 시간 동안 교반한 후, 다시 수집하여 미정제물(16)을 수득하였다. MeOH 중 유리염기의 현탁액을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후, MeOH로 결정화하여 화합물(16·HCl)(109 mg, 68%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp >300°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.80 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 10.09 (br s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.29, 7.61 (2 br s, 2 H), 8.16 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.96 (dd, $J=10.7, 9.7$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J=10.9, 2.5$ Hz, 1 H), 4.68-4.59 (m, 1 H), 4.36 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 4.20-4.07 (m, 2 H), 3.50 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 2.87 (s, 6 H). 원소분석. ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 29: 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보닐트릴(21) (반응식 F). 무수 CH_2Cl_2 (6 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (79 mg, 0.31 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 ($80 \mu\text{l}$, 0.92 mmol)로 처리한 후 DMF ($10 \mu\text{l}$)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 감압하에서 건조상태로 증발시키고, 벤젠을 첨가한 후 다시 증발시켰다. 얻어진 산 클로라이드를 -5°C 로 냉각시키고, DMAP (5 mg)을 함유한 무수 피리딘 (1.5 ml) 중 아민 (144) (60 mg, 0.21 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 묽은 수성 KHCO_3 에 부었다. 얻어진 고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 (210 (81 mg, 75%))을 황색 고형물로서 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) $257-258^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.62 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 4.69-4.59 (m, 2 H), 4.16-4.05 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). 원소분석: ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_6$) C, H, N.

실시예 30: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보닐트릴(22) (반응식 F). 무수 DMA (3 ml) 중 아민 (144) (60 mg, 0.21 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록로라이드 (71 mg, 0.25 mmol), EDCI (160 mg, 0.83 mmol) 및 무수 TsOH (25 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 N_2 하, 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH_3 에 부었다. 침전된 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 건조된 용액을 25°C 미만에서 감압하에 소량으로 농축하고, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 로 희석시켜 미정제물 (22)을 수득하였다. CH_2Cl_2 중 유리 염기의 용액을 $\text{HCl(g)}/\text{EtOAc}$ /헥산으로 처리하여 화합물 ($22\cdot\text{HCl}$) (94 mg, 81%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp (MeOH/EtOAc) $>300^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.86 (s, 1 H), 10.04 (v br s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 5.00 (t, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.79-4.65 (m, 2 H), 4.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 4.21-4.10 (m, 2 H), 3.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 2.90 (s, 6 H). 원소분석: ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\cdot\text{HCl}$) C, H, N.

실시예 31: 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(17) (반응식 G). 무수 THF (6 ml) 중 화합물 (153) [실시예 36 참조] (178 mg, 0.58 mmol)의 교반된 용액을 0°C 에서 에탄올아민 (142 mg, 2.32 mmol)로 처리한 후 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (394 mg, 0.76 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 가온시킨 후, 물로 희석시키고, $\text{EtOAc}(\times 2)$ 로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1M 수성 AcOH , 10% 수성 KHCO_3 , 및 가온된 물로 세척한 후, 건조시키고, 실리카겔의 짧은 컬럼을 통해 여과하였다. 용매를 제거한 후 EtOAc 로 두 번 재결정화시켜 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드 (155) (166 mg, 82%)를 수득하였다: mp $150-151^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.60-8.52 (m, 2 H), 7.95 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.27-4.17 (m, 1 H), 3.93-3.81 (m, 2 H), 3.78 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz, 1 H), 3.54 (q, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.36 (D_2O 교환 후 t, $J = 5.9$ Hz, 2 H). 원소분석: ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$) C, H, N.

아민 (155) (75 mg, 0.21 mmol)을 실온에서 $\text{MeOH}/\text{HCl(g)}$ 에 용해시키고, 용액을 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (65 mg, 0.26 mmol), EDCI (163 mg, 0.85 mmol), 무수 TsOH (30 mg, 0.17 mmol) 및 무수 DMA (3 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% 수성 NaCl 에 붓고, 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 건조한 후, 실온에서 최소량의 DMF에 용해시켰다. 용액을 EtOAc 로 희석시키고, 여과한 후, 헥산으로 희석시키고, 냉동시켜 화합물 (17) (76 mg, 61%)을 수득하였다: mp $244-245^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.57 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.91 (t, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.67-4.56 (m, 2 H), 4.17-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.57 (q, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.39 (D_2O 교환 후 t, $J = 5.9$ Hz, 2 H). 원소분석: ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_8$) C, H, N.

실시예 32: 1-(클로로메틸)-N-(2-히드록시에틸)-3-[(E)-4-메톡시신나모일]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(18) (반응식 G). 아민 (155) (75 mg, 0.21 mmol)을 히드록로라이드 염으로 전환시킨 후, (E)-4-

메톡시신남산, EDCI 및 TsOH과 반응시키고, 실시예 31에서와 같이 처리하여 화합물(180)(69 mg, 63%)을 수득하였다: mp 240-241°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 9.22 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.75 (t, J= 5.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 7.72 (d, J= 15.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J= 15.3 Hz, 1 H), 7.02 (d, J= 8.8 Hz, 2 H), 4.76 (t, J= 5.5 Hz, 1 H), 4.70-4.56 (m, 3 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.56 (q, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.39 (D₂O 교환 후, t, J= 6.0 Hz, 2 H). 원소분석.(C₂₆H₂₄ClN₃O₆) C, H, N.

실시예 33: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(19) (반응식 G). 아민(155)(75 mg, 0.21 mmol)을 히드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 실시예 31과 같이 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드와 반응시켰다. 혼합물을 10% 수성 KHCO₃에 붓고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 10% 수성 KHCO₃ 및 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키고, 30°C 미만에서 감압하에서 농축하여 미정제물(19)을 수득하였다. 이를 MeOH에 용해시키고, 과량의 EtOAc로 희석시키고, 여과한 후, EtOAc/헥산/HCl(g)로 처리하였다. 얻어진 침전물을 MeOH/EtOAc로 결정화시켜 화합물(19·HCl)(68 mg, 51%)을 수득하였다: mp 231-233°C (분해); $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 11.80 (s, 1 H), 9.98 (v br, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.78 (t, J= 5.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 1.9 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 4.96 (t, J= 10.2 Hz, 1 H), 4.78 (t, J= 5.3 Hz, 1 H), 4.74-4.59 (m, 2 H), 4.35 (t, J= 4.9 Hz, 2 H), 4.19-4.07 (m, 2 H), 3.57 (q, J= 5.7 Hz, 2 H), 3.46-3.36 (D₂O 교환 후, m, 4 H), 2.86 (s, 6 H). 원소분석 (C₂₉H₃₀ClN₅O₆·HCl) C, H, N, Cl.

실시예 34: 메틸 1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(13) (반응식 G). 분말화된 분자체(1 g)를 함유한 무수 t-BuOH(20 ml) 중 6-(메톡시카르보닐)-2-나프탄산[J. Med. Chem., 2004, 47, 303-324](146) (1.21 g, 5.26 mmol)의 현탁액을 Et₃N (0.88 ml, 6.31 mmol)로 처리하고, N₂하, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DPPA (1.25 ml, 5.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 7 시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 묶은 수성 NaHCO₃에 부었다. 얻어진 고형물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후 iPr₂O로 분쇄하고, EtOAc로 재결정화하여 메틸 6-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-2-나프토에이트(147) (1.24 g, 78%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp 178-180°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 9.76 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.02 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J= 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J= 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H). 원소분석.(C₁₇H₁₉NO₄) C, H, N.

CH₃CN(25 ml) 중 에스테르(147)(977 mg, 3.24 mmol) 및 NBS(664 mg, 3.73 mmol)의 혼합물을 환류하에서 45분 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 10% 수성 Na₂SO₃ 및 물(×2)로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂으로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-1-브로모-6-나프토에이트(148)(1.12 g, 91%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (원유 에테르) 130-131°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] δ 8.93 (s, 1 H), 8.65 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.64 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.16 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H). 원소분석.(C₁₇H₁₈BrNO₄) C, H, N, Br.

무수 DMF(8 ml) 중 브로마이드(148)(1.05 g, 2.76 mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 NaH(132 mg, 오일 중 60%, 3.30 mmol)로 처리하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 30 분 동안 가온시키고, 0°C로 냉각시키고, 1,3-디클로로프로펜(0.80 ml, 8.7 mmol, 혼합된 이성질체)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 추가 4 시간 동안 교반한 후, 묶은 수성 AcOH에 붓고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 묶은 수성 NaHCO₃ 및 물(×2)로 세척하고, 건조시키고, 100°C, 감압하에서 건조상태로 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂/EtOAc (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 메틸 2-[(3차-부톡시카르보닐)(3-클로로-2-프로펜-1-일)]-1-브로모-6-나프토에이트(149)(1.19 g, 95%)를 검로서 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ [(CD₃)₂SO] (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.73 (s, 1 H), 8.34 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.16 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.63, 7.58 (2 d, J= 8.7 Hz, 1 H), 8.25, 8.24 (2 d, J= 8.6 Hz, 1 H), 6.45-6.31 (m, 1 H), 6.20-6.00 (m, 1 H), 4.58-4.48, 4.43-4.21, 4.16-4.00 (3 m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.50, 1.27 (2 s, 9 H). HRMS (FAB) C₂₀H₂₂⁷⁹Br³⁵ClNO₄에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 454.0421, 실험치 454.0410.

무수 벤젠(15 ml) 중 화합물(149)(1.16 g, 2.55 mmol), Bu_3SnH (0.69 ml, 2.56 mmol) 및 AIBN (50 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 로 분쇄하고, 얻어진 고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(3차-부톡시카르보닐)-1-(클로로메틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(150)(817 mg, 85%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc) 187-189°C; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.1 (v br, 1 H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 4.31-4.23 (m, 1 H), 4.20 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.96-3.88 (m, 4 H), 1.55 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$) C, H, N.

분말화된 화합물(150)(900 mg, 2.39 mmol)을 0°C에서 교반된 진한 H_2SO_4 (6 ml)에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 15 분 동안 가온시켰다. 얻어진 용액을 -5°C로 냉각시키고, 진한 H_2SO_4 (1.5 ml) 중 KNO_3 (266 mg, 2.63 mmol)의 용액을 적 가 처리하였다. 혼합물을 -5°C에서 추가 5 분 동안 교반한 후, 얼음/물에 붓고 묽은 수성 NH_3 로 중화시켰다. 얻어진 고형물을 CH_2Cl_2 로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 미정제 메틸 1-(클로로메틸)-9-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(151) (102 mg, 13%)를 오렌지-갈색 고형물로서 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.66 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.92-3.83 (m, 4 H), 3.74-3.67 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.39-3.28 (m, 2).

CH_2Cl_2 로 추가로 용리하여 메틸 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(152) (228 mg, 30%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-Pr}_2\text{O}$) 191-192°C; $^1\text{HNMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.77 (s, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.27-4.19 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 5 H), 3.79 (dd, J = 11.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.5, 3.1 Hz, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$) C, H, N, Cl.

무수 CH_2Cl_2 (2 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(47 mg, 0.19 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(50 μl , 0.57 mmol)로 처리한 후, DMF(10 μl)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 감압하에서 건조상태로 증발시키고, 벤젠의 첨가 후 다시 증발시켰다. 얻어진 산 클로라이드를 -5°C로 냉각시키고, DMAP(4 mg)을 함유한 무수 피리딘(1 ml) 중 아민(152)(40 mg, 0.12 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 묽은 수성 KHCO_3 에 부었다. 침전된 고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물(13)(49 mg, 71%)을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{Pr}_2\text{O}$) 256-257°C; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.60 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.92 (dd, J = 10.6, 9.6 Hz, 1 H), 4.69-4.57 (m, 2 H), 4.18-4.05 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H). 원소분석 ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$) C, H, N.

실시예 35: 메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(14) (반응식 G). 무수 DMA(4 ml) 중 아민(152)(80 mg, 0.25 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(85 mg, 0.30 mmol), EDCI (191 mg, 1.00 mmol) 및 무수 TsOH (25 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 N_2 하, 실온에서 7 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH_3 에 부었다. 얻어진 고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/i\text{-Pr}_2\text{O}$ 로 2회 재결정하여 화합물(14)을 수득하였다. CH_2Cl_2 중 화합물(14)의 용액을 $\text{HCl(g)}/\text{EtOAc}$ /헥산으로 처리하여 화합물(14·HCl)(106 mg, 72%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp >300°C; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.82 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 10.14 (br s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.03 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J = 10.7, 9.7 Hz, 1 H), 4.71 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.68-4.61 (m, 1 H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.18-4.08 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 2.87 (s, 6 H). 원소분석. ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 36: 1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(20) (반응식 G). 진한 HCl(15 ml) 중 화합물(152)(142 mg, 0.44 mmol)의 용액을 환류하에서 1 시간 동안 가열한 후, 감압하에서 건조상태로 증발시키고, 물의 첨가후 다시 증발시켰다. 잔류물을 물로 분쇄하고, 수집된 고형물을 EtOAc에 용해시켰다. 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하고, 생성물을 EtOAc/헥산으로 2 회 재결정화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실산(153) (106 mg, 78%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 214-217°C; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.0 (v br, 1 H) 8.75 (d, J= 1.1 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.27-4.18 (m, 1 H), 3.94-3.83 (m, 2 H), 3.78 (dd, J= 11.1, 8.6 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J=10.5, 3.1 Hz, 1 H). 원소분석.(C₁₄H₁₁ClN₂O₄) C, H, N.

무수 DMF(1.5 ml) 중 화합물(153)(124 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 N,N-디메틸-1,2-에탄디아민(111 μl , 1.01 mmol)로 처리한 후, 디에틸 시아노포스포네이트(132 μl , 93%, 0.81 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 30 분 동안 가온시킨 후, NaCl로 포화된 묽은 수성 NH₃에 부었다. 침전된 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, CH₂Cl₂/i-Pr₂O로 2회 재결정화시켜 1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드(154) (102 mg, 67%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp 155-158°C; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.57 (d, J= 0.7 Hz, 1 H), 8.51 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J= 8.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.90 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.26-4.18 (m, 1 H), 3.91 (dd, J=11.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.86 (td, J= 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J= 11.0, 8.6 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J= 10.2, 2.8 Hz, 1 H), 3.39 (q, J= 6.5 Hz, 2 H), 2.42 (t, J= 6.9 Hz, 2 H), 2.49 (s, 6 H). 원소분석.(C₁₈H₂₁ClN₄O₃· $\frac{1}{2}$ H₂O) C, H, N.

디옥산(10 ml) 중 화합물(154)(45 mg, 0.12 mmol)의 현탁액을 20°C에서 무색이 될 때까지 HCl 가스로 처리한 후, 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. 얻어진 디히드로클로라이드 염에 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(36 mg, 0.14 mmol), EDCI (92 mg, 0.48 mmol) 및 무수 DMA (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후 포화된 수성 KHCO₃에 부었다. 침전된 고형물을 수집하고, CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 물로 세척하고, 건조시키고, 25°C 미만에서 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/i-Pr₂O로 분쇄하여 미정제물(20)을 수득하였다. CH₂Cl₂ 중 유리 염기의 용액을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후 MeOH/EtOAc로 결정화시켜 화합물(20·HCl)(61 mg, 79%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 246-248°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.58 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 9.84 (br s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.07 (t, J= 5.5 Hz, 1 H), 8.86 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 8.33 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J= 8.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (t, J= 10.6 Hz, 1 H), 4.68-4.57 (m, 2 H), 4.18-4.07 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.69 (q, J= 5.8 Hz, 2 H), 3.23 (D₂O 교환후, t, J= 5.7 Hz, 2 H), 2.85 (s, 6 H). 원소분석.(C₃₀H₃₂ClN₅O₇·HCl) C, H, N.

실시예 37. 1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(23) (반응식 H). 무수 DMF(40 ml) 중 메틸 6-히드록시-2-나프토에이트[J. Med. Chem., 2001, 44, 2869-2878](156) (5.95 g, 29.4 mmol), DABCO (6.61 g, 58.9 mmol) 및 디메틸티오카르바모일 클로라이드(5.46 g, 44.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 침전된 고형물을 수집하고, 물로 세척하고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하고, 생성물을 i-Pr₂O로 분쇄하고, CH₂Cl₂/헥산으로 재결정화시켜 메틸 6-[(디메틸아미노)카르보티오일]옥시}-2-나프토에이트(157) (7.47 g, 88%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp 144-147°C; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.66 (s, 1 H), 8.16 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J= 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J= 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). 원소분석.(C₁₅H₁₅NO₃S) C, H, N.

티오카르바메이트(157)(8.10 g, 28 mmol)을 N₂하, 225°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 CH₂Cl₂/EtOAc로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후 i-Pr₂O로 분쇄하여 메틸 6-[(디메틸아미노)카르보닐]술포닐}-2-나프토에이트(158) (6.91 g, 85%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (CH₂Cl₂/원유 에테르) 130-132°C; ^1H

NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.67 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.09 (br s, 3 H), 2.97 (br s, 3 H). 원소분석. (C₁₅H₁₅NO₃S) C, H, N.

수성 KOH (5N, 340 mL, 1.7 mol) 및 MeOH (205 mL)의 혼합물 중 화합물(158)(6.36 g, 22 mmol)의 현탁액을 환류하에서 3 시간 동안 교반한 후, 5℃로 냉각시키고, Me₂SO₄ (26 mL, 275 mmol)로 적가처리하였다. 실온에서 추가 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 절반의 부피로 농축시키고, 묽은 수성 HCl로 산성화시키고, 침전된 생성물을 EtOAc/헥산으로 결정화시켜 6-(메틸술폰닐)-2-나프토산(159)(4.39 g, 91%)을 백색 고형물로서 수득하였다: mp (MeOH) 231-233℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ (CO₂H는 관찰되지 않음) 8.53 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H). 원소분석. (C₁₂H₁₀O₂S) C, H.

AcOH(150 ml) 중 화합물(159)(4.24 g, 19.4 mmol) 및 NaBO₃·4H₂O (20.0 g, 130 mmol)의 혼합물을 55℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 추가 NaBO₃·4H₂O (5.4 g, 35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 55℃에서 추가 2 시간 동안 교반한 후, 물(1 ml)로 희석시켰다. 침전된 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, MeOH 이후 DMF/H₂O로 재결정화시켜 6-(메틸술폰닐)-2-나프토산(160)(3.98 g, 82%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp 301-304℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ (CO₂H는 관찰되지 않음) 8.74 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H). 원소분석. (C₁₂H₁₀O₄S) C, H.

분말화된 분자체(2 g)를 함유한 무수 t-BuOH(70 ml) 중 산(160)(4.08 g, 16.30 mmol)의 현탁액을 Et₃N (2.73 mL, 19.59 mmol)으로 처리하고, N₂하, 실온에서 30 분동안 교반하였다. DPPA (3.87 mL, 17.96 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 6 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 소량으로 농축하고, 묽은 수성 NaHCO₃에 부었다. 얻어진 고형물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 6-(메틸술폰닐)-2-나프틸카르바메이트 (161)(4.57 g, 87%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc/헥산) 203-204℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.81 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H). 원소분석. (C₁₆H₁₉NO₄S) C, H, N.

MeCN(80 ml) 중 화합물(161)(4.47 g, 13.91 mmol) 및 NBS(2.72 g, 15.28 mmol)의 혼합물을 환류하에서 3 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 10% 수성 Na₂SO₃ 및 물로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 상에 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-브로모-6-(메틸술폰닐)-2-나프틸카르바메이트(162)(4.79 g, 86%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (MeOH) 190℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.95 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.25 (D₂O 교환후, s, 3 H), 1.50 (s, 9 H). 원소분석. (C₁₆H₁₈BrNO₄S) C, H, N.

DMF(40 ml) 중 화합물(162)(4.70 g, 11.74 mmol)의 교반된 현탁액을 0℃에서 NaH(564 mg, 오일중 60%, 14.10 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 가온시킨 후 0℃로 냉각시키고, 1,3-디클로로프로펜(3.4 ml, 37 mmol, 혼합된 이성질체)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 추가 6 시간 동안 교반한 후, 10% 수성 NaCl로 희석시키고, EtOAc(×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(×2)로 세척하고, 건조하고, 100℃, 감압하에서 건조상태로 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂/EtOAc (9:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 3차-부틸 1-브로모-6-(메틸술폰닐)-2-나프틸(3-클로로-2-프로펜-1-일)-카르바메이트(163)(5.41 g, 97%)를 폼으로서 수득하였다: ¹H NMR [(CD₃)₂SO] (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.73-8.69 (m, 1 H), 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.30, 8.29 (2 d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.71, 7.68 (2 d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.43-6.28 (m, 1 H), 6.19-6.01 (m, 1 H), 4.59-4.48, 4.44-4.23, 4.19-4.05 (3 m, 2 H), 3.27 (D₂O 교환후, s, 3 H), 1.50, 1.26 (2 s, 9 H). HRMS (FAB)

C₁₉H₂₂⁷⁹Br³⁵ClNO₄S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 474.0141, 실험치 474.0142.

N₂하에서 무수 벤젠(80 ml) 중 화합물(163)(5.38 g, 11.33 mmol), Bu₃SnH (3.05 mL, 11.34 mmol) 및 AIBN (0.25 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 과량의 헥산으로 희석시키고 냉동시켰다. 침전된 고형물을 CH₂Cl₂/EtOAc (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(164)(3.53 g, 79%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (iPr₂O) 125-126°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.54 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 8.25-8.05 (m, 3 H), 7.91 (dd, J= 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 4.36-4.27 (m, 1 H), 4.23 (t, J= 10.5 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J= 11.4, 2.9 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J= 11.1, 3.2 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J= 11.1, 6.7 Hz, 1 H), 3.21 (D₂O 교환후, s, 3 H), 1.56 (s, 9 H). 원소분석.(C₁₉H₂₂ClNO₄S) C, H, N.

분말화된 화합물(164)(1.50 g, 3.79 mmol)을 0°C에서 교반된 진한 H₂SO₄ (16 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 30분 동안 가온시켰다. 얻어진 용액을 -5°C로 냉각시키고, 진한 H₂SO₄ (3 mL) 중 KNO₃ (421 mg, 4.16 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 추가 10 분 동안 교반한 후, 얼음/물에 붓고, 수성 NH₃로 중성화시켰다. 얻어진 고형물을 CH₂Cl₂로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(165) (926 mg, 72%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc) 199-200°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.68 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J= 8.9, 0.4 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.31-4.23 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 2 H), 3.82 (dd, J= 11.1, 8.1 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J= 10.1 3.1 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H). 원소분석.(C₁₄H₁₃ClN₂O₄S) C, H, N, Cl.

무수 DMA(8 ml) 중 아민(165)(250 mg, 0.73 mmol), 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(221 mg, 0.88 mmol), EDCI (563 mg, 2.94 mmol) 및 무수 TsOH (100 mg, 0.58 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 KHCO₃에 부었다. 침전물을 수집하고, DMF/H₂O로 결정화시켜 화합물(23)(353 mg, 84%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 296-297°C (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.62 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.98 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.48 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.95 (t, J= 10.7 Hz, 1 H), 4.70-4.61 (m, 2 H), 4.20-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H). 원소분석.(C₂₆H₂₄ClN₃O₈S·½H₂O) C, H, N.

실시예 38: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-7-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (24) (반응식 H). 무수 DMF(20 ml) 중 아민(165)(350 mg, 1.03 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(351 mg, 1.23 mmol), EDCI (788 mg, 4.11 mmol) 및 무수 TsOH (140 mg, 0.81 mmol)의 혼합물을 N₂하, 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH₃에 부었다. 침전된 고형물을 수집하고, CH₂Cl₂에 희석시키고, 건조된 용액을 EtOAc로 희석시키고, 25°C 미만, 감압하에서 소량으로 농축하여 미정제물(24)을 수득하였다. MeOH 중 유리 염기의 현탁액을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후 MeOH/EtOAc로 결정화시켜 화합물 (24·HCl)(484 mg, 78%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 250-252°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.83 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 10.19 (br s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.98 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.50 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.00 (t, J= 10.1 Hz, 1 H), 4.77-4.65 (m, 2 H), 4.37 (t, J= 5.0 Hz; 2 H), 4.20-4.09 (m, 2 H), 3.51 (br s, 2 H); 3.36 (s, 3 H), 2.86 (s, 6 H). 원소분석.(C₂₇H₂₇ClN₄O₆S·HCl) C, H, N.

실시예 39: 8-아세틸-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (41) (반응식 1). CH₂Cl₂ (2.5 mL) 중 Ac₂O (340 mg, 3.35 mmol)의 용액을 0°C에서 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 AlCl₃ (490 mg, 3.66 mmol, 99.99%)의 현탁액에 적가하였다. CH₂Cl₂ (2.5 mL) 중 7-브로모-2-(트리메틸실릴)나프탈렌(166)[J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 3182] (850 mg, 3.05 mmol)의 용액을 적가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, CH₂Cl₂ (×3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조하였다. 셀라이트를 통해 여과한 후에 원유 에테르/EtOAc(95:5 이후 4:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 여과하여 2-아세틸-7-브로모나프탈렌(167)

(120 mg, 88%)을 무색 고형물로서 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H) [Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 52, 3033에 보고된 것과 일치함].

화합물(167)(750 mg, 3.01 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (68 mg, 0.30 mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (124 mg, 0.30 mmol), MeOH (10 mL), Et_3N (5 mL) 및 DMSO (5 mL)의 혼합물을 베르그호프(Berghof) 반응기(HR-200)에 배치시키고, $\text{CO}(\text{g})$ 로 5 분 동안 퍼징하였다. 이후 반응기를 $\text{CO}(\text{g})$ (25 바)로 가압시키고, 70°C 에서 15 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, EtOAc 를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트/실리카겔을 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, CH_2Cl_2 및 물을 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하였다. 실리카겔을 통해 여과한 후, 원유 에테르/ EtOAc (4:1 이후 1:1 이후 2:3)로 용리하면서 크로마토그래피하여 7-아세틸-2-나프토에이트(168) (640 mg, 93%)를 백색 고형물로서 수득하였다. 샘플을 원유 에테르/ CH_2Cl_2 로 재결정화시켰다: mp $103\text{--}105^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.72 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 197.5, 166.7, 137.5, 135.2, 132.4, 131.8, 131.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 126.2, 52.4, 26.6. 원소분석. ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$) C, H.

수(3.5 ml) 중 KOH(570 mg, 10 mmol)의 용액을 0°C 에서 MeOH (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 에스테르(168)(640 mg, 2.81 mmol)의 냉각된 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 96 시간 동안 교반한 후에, 과량의 CH_2Cl_2 및 물을 첨가하였다. 수성 부분을 2N HCl로 산성화(pH 2)시키고, 얻어진 백색 침전물을 EtOAc ($\times 2$)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하여 7-아세틸-2-나프토산(169)(575 mg, 96%)을 무색 고형물로서 수득하였다. 샘플을 원유 에테르/ CH_2Cl_2 / Et_2O 로 재결정화시켰다: mp $224\text{--}228^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ (CO_2H 는 관찰되지 않음) 8.82 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.23 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H). 원소분석. ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$) C, H.

$t\text{-BuOH}$ (20 ml) 중 산(169)(550 mg, 2.57 mmol), DPPA (850 mg, 3.08 mmol) 및 Et_3N (570 mg, 5.65 mmol)의 용액을 환류하에서 15 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc 에 붓고 셀라이트를 통해 여과하였다. 원유 에테르/ CH_2Cl_2 / EtOAc (8:1:1)로 용리하면서 실리카겔 상에 크로마토그래피하여 3차-부틸 7-아세틸-2-나프틸카르바메이트(170)(451 mg, 62%)를 무색 고형물로서 수득하였다: mp (EtOAc) $161\text{--}163^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.38 (br s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 198.2, 152.7, 136.7, 135.0, 133.2, 132.0, 129.7, 128.5, 128.0, 122.4, 121.6, 115.8, 81.0, 28.3, 26.6. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) C, H, N.

MeCN(10 ml) 중 카르바메이트(170)(420 mg, 1.47 mmol), NBS (292 mg, 1.62 mmol) 및 K_2CO_3 (244 mg, 1.77 mmol)의 혼합물을 N_2 하, 40°C 에서 30 분 동안 가열하고, 감압하에서 농축하였다. EtOAc 및 물을 잔류물에 첨가하고, EtOAc 부분을 물, 염수로 세척하고, 3차 부틸 7-아세틸-1-브로모-2-나프틸카르바메이트(171)(530 mg, 99%)를 무색 고형물로서 수득하였다: mp (원유 에테르/ EtOAc) $114\text{--}117^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 1.58 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 197.9, 152.4, 136.0, 135.8, 133.0, 131.5, 128.7, 128.5, 128.0, 123.1, 122.0, 111.0, 81.6, 28.3, 26.7. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$) C, H, N.

NaH(70 mg, 0.17 mmol, 오일 중 60%)를 -40°C 에서 DMF(3 ml) 중 화합물(171)(50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1,3-디클로로프로펜(25 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 1 시간에 걸쳐 가온시킨 후 감압하에서 농축하였다. CH_2Cl_2 및 물을 첨가하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 원유 에테르/ EtOAc (4:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 3차-부틸 7-아세틸-1-브로모-2-나프틸-(3-클로로-2-프로펜-1-일)카르바메이트(172)(55 mg,

92%)를 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (회전이성질체 및 E 및 Z형태의 혼합물) δ 8.94 (s, 1 H), 8.13-8.07 (m, 1 H), 7.94-7.79 (m, 2 H), 7.50-7.35 (m, 1 H), 6.15-6.02 (m, 2 H), 4.66-4.28, 4.02-3.91 (2 m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). HRMS (CI) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_3$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 438.0472, 실험치 438.0460.

벤젠(10 ml) 중 화합물(172)(470 mg, 1.07 mmol), Bu_3SnH (380 mg, 1.29 mmol) 및 AIBN (18 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 환류하에서 15 시간 동안 가열한 후 감압하에서 농축하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, EtOAc 부분을 물($\times 2$), 염수로 세척하고, 건조하였다. 원유 에테르/EtOAc(4:1)로 용리하면서 크로마토그래피한 후 재결정화(MeOH)하여 3차-부틸 8-아세틸-1-(클로로메틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(173)(320 mg, 82%)를 무색 침상형으로 수득하였다: mp 98-100°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (s, 1 H), 8.26 (br s, 1 H), 7.91-7.84 (m, 2 H), 7.81 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 4.36-4.28 (m, 1 H), 4.21-4.09 (m, 2 H), 3.97-3.90 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.61 (s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ (한개의 C가 관찰되지 않음) 198.0, 142.4, 135.4, 132.2, 129.7, 129.5, 129.2, 123.6, 122.2, 119.1, 118.2, 68.2, 52.7, 46.5, 28.5, 26.9, 25.2. 원소분석. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$) C, H, N.

HCl(g) 포화된 디옥산(10 ml) 중 화합물(173)(100 mg, 0.28 mmol)의 용액을 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 미정제 아민 히드록로라이드(82 mg, 0.26 mmol, 100%)를 수득하였다. 이를 즉시 피리딘(5 ml)에 용해시키고, 냉각(0°C)시키고, TFAA (88 mg, 0.42 mmol)로 처리하였다. 1시간 후에, 혼합물을 얼음 물에 붓고 CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 수성 HCl(1N, $\times 3$), 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 원유 에테르/EtOAc(1:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 8-아세틸-1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (174) (92 mg, 93%)을 무색 고형물로서 수득하였다: mp (원유 에테르/ Et_2O) 161-163°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.02-7.95 (m, 2 H), 7.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 4.68 (dt, $J=11.5, 1.4$ Hz, 1 H), 4.47 (dd, $J=11.4, 8.6$ Hz, 1 H), 4.34-4.26 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J=11.5, 3.5$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J=11.5, 8.9$ Hz, 1 H), 2.74 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 197.7, 154.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 37.8 Hz), 140.9, 135.8, 134.0, 130.2, 129.7, 128.6, 127.1, 124.0, 123.8, 119.5, 116.1 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 52.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 4.1 Hz), 45.7, 42.7, 26.9. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2$) C, H, N.

고형물(174)(57 mg, 0.16 mmol)을 0°C에서 진한 H_2SO_4 (5 mL)에 용해시킨 후, 진한 H_2SO_4 (0.5 mL) 중 KNO_3 (16 mg, 0.16 mmol)의 냉각된(0°C) 용액으로 적가 처리하였다. 15 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, CH_2Cl_2 ($\times 6$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물($\times 3$), 염수로 세척하고, 건조하였다. 원유 에테르/EtOAc(7:3)로 용리하면서 크로마토그래피하여 8-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (175) (25 mg, 39%)을 옐로우 분말로서 수득하였다: mp (원유 에테르/EtOAc) 196-198°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.58 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.17 (dd, $J=9.1, 1.6$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H), 4.56 (dd, $J=11.4, 8.8$ Hz, 1 H), 4.47-4.39 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J=11.6, 3.6$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J=11.6, 7.8$ Hz, 1 H), 2.78 (s, 3 H). 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

MeOH (3 mL) 및 CH_2Cl_2 (6 mL) 중 화합물(175)(45 mg, 0.11 mmol) 및 Cs_2CO_3 (38 mg, 0.11 mmol)의 용액을 15 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 물($\times 2$), 염수($\times 3$)로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 HCl(g) 포화된 디옥산(5 ml)에 용해시키고 1 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 증발시켜 8-아세틸-1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 히드록로라이드(176) (38 mg, 100%)를 수득하였다: mp >300°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD_3) $_2\text{SO}$] δ (두개의 H는 관찰되지 않음) 8.42 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J=9.1, 1.7$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 4.41-4.33 (m, 1 H), 3.96 (dd, $J=11.0, 4.1$ Hz, 1 H), 3.85 (t, $J=10.1$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J=11.0, 2.6$ Hz, 1 H), 3.73 (dd, $J=10.3, 2.7$ Hz, 1 H), 2.74 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 197.9, 150.0, 147.1, 135.3, 130.0, 127.1, 124.3, 123.6, 121.6, 119.8, 111.0, 50.8, 46.6, 42.7, 26.8. 이러한 물질을 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

DMA(3 ml) 중 화합물(176)(35 mg, 0.10 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록로라이드 (35 mg, 0.12 mmol) 및 EDCI (79 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 와 냉각된(0°C) 5% 수성 KHCO_3 로 분별하였다. 수성 부분을 차가운 CH_2Cl_2 ($\times 4$)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 물

(×3), 염수(×2)로 세척하고 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 에 용해시키고, 용매를 침전이 시작될 때까지 증발시켰다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하여 화합물(41)(38 mg, 69%)을 오렌지색 분말로서 수득하였다: mp 210–215°C; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.71 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.87–4.78 (m, 1 H), 4.74 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.22–4.12 (m, 2 H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 197.7, 160.5, 153.0, 146.3, 141.5, 135.6, 133.9, 131.9, 129.8, 129.0, 127.4, 125.7, 125.2, 123.9, 123.4, 116.4, 116.3, 113.2, 106.1, 103.2, 66.1, 57.6, 54.7, 48.1, 45.3, 41.2, 27.0. 원소분석. ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 40: 메틸 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트 (42) (반응식 J). MeOH(8 ml) 및 물(1 ml) 중 KOH(340 mg, 6.17 mmol)의 용액을 MeOH(8 mL) 및 CH_2Cl_2 (8 mL) 중 디메틸 2,7-나프탈렌디카르복실레이트(177) [Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 1799] (1.52 g, 6.23 mmol)의 용액에 적가하였다. 20 시간 후에, 추가 CH_2Cl_2 및 물을 첨가하고, 분리된 수상을 2N HCl로 산성화시켰다(pH 2). 얻어진 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 건조기에서 건조시켰다. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1 이후 4:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 회수된 화합물(177)(0.50 g, 33%) 및 7-(메톡시카르보닐)-2-나프토산(178)(672 mg, 47%)을 무색 결정으로서 수득하였다: mp (MeOH) 262–264°C; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 13.0 (br s, 1 H), 8.802 (s, 1 H), 8.796 (s, 1 H), 8.17–8.05 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ (한개의 C는 발견되지 않음) 167.0, 166.0, 136.8, 131.8, 131.3, 129.2, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 126.9, 52.3. 원소분석. ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$) C, H.

t-BuOH(5 ml) 중 산(178)(50 mg, 0.22 mmol), DPPA(72 mg, 0.26 mmol) 및 Et₃N(48 mg, 0.48 mmol)의 용액을 환류하에서 20 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (49:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제한 후 재결정(EtOAc/원유 에테르)화시켜 메틸 7-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-2-나프토에이트(179) (52 mg, 80%)를 무색 침상형으로 수득하였다. 샘플을 재결정화하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -헥산) 181–183°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52 (br s, 1 H), 8.05 (br s, 1 H), 7.94 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.51 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H); 6.67 (br s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.3, 152.7, 136.6, 133.1, 132.0, 130.4, 128.6, 127.9, 127.8, 123.8, 121.5, 115.6, 80.9, 52.2, 28.3. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) C, H, N.

MeCN(3 ml) 중 화합물(179) (50 mg, 0.17 mmol), NBS (33 mg, 0.18 mmol) 및 K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 N_2 하, 60°C에서 30 분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(9:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제한 후 재결정화(원유 에테르)시켜 메틸 8-브로모-7-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-2-나프토에이트(180) (57 mg, 90%)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 137–140°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.35 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$) C, H, N, Br.

NaH(57 mg, 1.42 mmol, 오일 중 60%)를 0°C에서 DMF(5 ml) 중 브로마이드(180)(450 mg, 1.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1,3-디클로로프로펜(260 mg, 2.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 1시간 동안 가온시킨 후, 감압하에서 농축하였다. CH_2Cl_2 및 물을 첨가하고, 유기상을 물(×2), 염수(×2)로 세척하고, 실리카겔을 통해 여과하여 메틸 8-브로모-7-[(3차-부톡시카르보닐)(3-클로로-2-프로펜-1-일)아미노]-2-나프토에이트(181) (520 mg, 97%)을 황색 오일로서 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (회전이성질체 및 E 및 Z 형의 혼합물) δ 9.07 (s, 1H), 8.18–8.08 (m, 1 H), 7.93–7.78 (m, 2 H), 7.42–7.32 (m, 1 H), 6.15–5.98 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.63–4.48 (m, 2 H), 1.26, 1.24 (2s, 9 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_4$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 454.0421, 실험치 454.0421.

벤젠(8 ml) 중 화합물(181) (500 mg, 1.10 mmol), Bu_3SnH (350 mg, 1.21 mmol) 및 AIBN (19 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 환류하에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 벤젠을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 펜탄으로 분쇄하고, 얻어진 고형물을 재결정화(MeOH)시켜 8-메틸 3-(3차-부톡시카르보닐)-1-(클로로메틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실

레이트(182) (369 mg, 78%)를 무색 침상형으로서 수득하였다: mp 143-145°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 7.93 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.36-4.27 (m, 1 H), 4.20-4.08 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.57-3.48 (m, 1 H), 1.61 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 167.1, 152.4, 142.0, 132.1, 129.6, 129.2, 129.0, 128.4, 124.9, 124.1, 123.2, 118.0, 81.4, 52.6, 52.3, 46.5, 41.6, 28.4. 원소분석. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$) C, H, N, Cl.

HCl(g) 포화된 디옥산(10 ml) 중 에스테르(182)(200 mg, 0.53 mmol)의 용액을 4 시간 동안 교반한 후, 증발시켜 아민 히드로클로라이드(169 mg, 100%)를 수득하였다. 피리딘(4 ml) 중 아민 히드로클로라이드(85 mg, 0.27 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액을 TFAC(66 mg, 0.32 mmol)로 처리하였다. 0°C에서 30 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 HCl(1N, $\times 2$), 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 원유 에테르/EtOAc/ CH_2Cl_2 (7:2:1 이 후 8:1:1)로 용리하면서 크로마토그래피한 후 n-헥산으로 분쇄하여 메틸 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트(183) (88 mg, 87%)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 161-163°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.68 (dt, J = 11.5, 1.4 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 11.4, 8.6 Hz, 1 H), 4.32-4.27 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.00 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J = 11.5, 9.2 Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 166.7, 154.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ 37.4 Hz), 140.7, 134.0, 130.2, 129.4, 129.1, 128.4, 126.8, 125.4, 125.0, 119.4, 116.0 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 76.7, 52.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ 4.0 Hz), 45.7, 42.6. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_3$) C, H, N.

냉각된(0°C) 진한 H_2SO_4 (8 ml)를 냉각된(0°C) 화합물(183)(350 mg, 0.94 mmol)에 첨가하였다. 98% H_2SO_4 (0.5 ml) 중 KNO_3 (95 mg, 0.94 mmol)의 냉각된(0°C) 용액을 이후 적가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 CH_2Cl_2 추출물을 물($\times 2$), 염수로 세척하고 건조하였다. EtOAc/원유 에테르(4:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 메틸 1-(클로로메틸)-7-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트(185) (136 mg, 36%)를 갈색 분말로서 수득하였다: mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 165-168°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 11.5, 8.6 Hz, 1 H), 4.32-4.25 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 11.6, 8.5 Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 165.9, 154.9 (q, $J_{\text{C-F}}$ 38.4 Hz), 144.8, 143.8, 132.1, 131.0, 130.0, 126.7, 126.11, 126.05, 125.7, 120.7, 115.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ 288 Hz), 53.5, 52.8, 45.6, 42.3. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 4\text{EtOAc}$) C, H, N.

추가로 용리하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트(184) (140 mg, 36%)를 크림 분말로서 수득하였다. 샘플을 MeOH로 분쇄하여 무색 결정을 수득하였다: mp 243-245°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9.09 (s, 1 H), 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 4.86-4.79 (m, 1 H), 4.68-4.61 (m, 1 H), 4.55-4.49 (m, 1 H), 4.19 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H); ^{13}C NMR δ 165.5, 150.3, 146.6, 139.3, 139.2, 134.8, 129.6, 128.7, 127.5, 126.3, 124.5, 123.0, 116.0, 52.8, 52.7, 47.6, 40.9. 원소분석. ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$) C, H, N.

MeOH(10 ml) 및 CH_2Cl_2 (15 ml) 중 화합물(184)(100 mg, 0.24 mmol) 및 Cs_2CO_3 (312 mg, 0.96 mmol)의 용액을 1.5 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 에 용해시키고, 용매를 감압하에서 침전되기 시작할 때까지 증발시켰다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하여 메틸 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트(186) (76 mg, 100%)를 수득하였다: mp 161-163°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.40 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 9.1, 0.4 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 4.35-4.28 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89-3.82 (m, 2 H), 3.79-3.69 (m, 2 H). HRMS (CI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 에 대한 이론치 (M^+) m/z 320.0534, 실험치 320.0563.

HCl(g) 포화된 디옥산(5 ml) 중 아민(186)(70 mg, 0.22 mmol)의 용액을 2 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 감압하에서 제거하여 히드로클로라이드 염(78 mg, 100%)을 수득하였다. 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (75 mg, 0.26 mmol), EDCI (126 mg, 0.66 mmol), 및 DMA (5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기하에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂와 얼음-냉각 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수성 부분을 냉각된 CH₂Cl₂(×3)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH에 용해시키고, 용매를 감압하에서 침전이 시작될 때까지 농축하였다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하여 미정제물(42)(101 mg, 84%)을 오렌지색 분말로서 수득하였다. HRMS (FAB) C₂₈H₂₇³⁵CIN₄O₆에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 551.1697, 실험치 551.1696. ¹H NMR 분석은 이러한 샘플이 8%의 상응하는 엑소메틸렌 화합물(메틸 3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1-메틸렌-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실레이트)를 함유하는 것으로 나타났다. 이러한 샘플을 HPLC (Synergi MAX 컬럼, CH₃CN/H₂O/TFA, pH 2.5)로 정제하여 화합물(42·TFA)(38 mg, HPLC 분석에 의해 99% 순도)을 오렌지색 분말로서 수득하였다: mp >320°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.80 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 9.63 (br s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.74 (d, J= 1.1 Hz, 1 H), 8.49 (d, J= 9.4 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J= 9.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.96 (dd, J= 10.6, 9.4 Hz, 1 H), 4.83-4.74 (m, 1 H), 4.70 (dd, J= 10.8, 2.3 Hz, 1 H), 4.35 (t, J= 4.8 Hz, 2 H), 4.14 (dd, J= 11.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J= 11.4, 5.8 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.57 (br s, 2 H), 2.91 (br s, 6 H); ¹³C NMR δ 165.5, 160.5, 152.0, 146.3, 141.5, 133.5, 132.3, 130.1, 129.1, 128.9, 127.3, 126.5, 125.9, 124.3, 123.5, 116.6, 116.1, 113.3, 106.2, 104.0, 62.6, 55.6, 54.8, 52.6, 47.8, 42.8, 41.4.

실시예 41: 1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드(44) (반응식 J). 진한 H₂SO₄ (4.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 중 화합물(184) (314 mg, 0.75 mmol)의 현탁액을 90°C에서 3 시간 동안 교반한 후, 냉각하고, 물(80 ml)로 희석시켰다. 용액을 여과하여 맑게하고, 수성 NH₃로 pH 4로 조절하였다. 얻어진 침전물을 수집하고, EtOAc에 용해시키고, 용액을 여과하고, 감압하에서 소량으로 농축하고, 헥산으로 희석시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복실산 (187) (226 mg, 95%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 205-208 °C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.3 (v br, 1 H), 8.38 (d, J= 1.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J= 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.35-4.25 (m, 1 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 3.76 (dd, J= 11.2, 8.5 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J= 10.3, 2.8 Hz, 1 H). 원소분석. (C₁₄H₁₁ClN₂O₄) C, H, N.

무수 DMF(1.5 ml) 중 화합물(120 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 N,N-디메틸-1,2-에탄디아민(107 μl, 0.97 mmol)로 처리한 후 디에틸 시아노포스포네이트(128 μl, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 45분 동안 가온시킨 후, NaCl로 포화된 묽은 수성 NH₃에 부었다. 얻어진 고형물을 수집하고, 물로 세척하고, CH₂Cl₂/i-Pr₂O로 2회 재결정화하여 1-(클로로메틸)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드 (188) (88 mg, 60%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp 178-180°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.68 (t, J= 5.7 Hz, 1 H), 8.22 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J= 9.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 6.41 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 4.28-4.18 (m, 1 H), 3.98 (dd, J= 10.9, 3.7 Hz, 1 H), 3.84 (td, J= 9.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J= 11.0, 9.0 Hz, 2 H), 3.49-3.37 (m, 2 H), 2.45 (t, J= 7.0 Hz, 2 H), 2.21 (s, 6 H). 원소분석. (C₁₈H₂₁ClN₄O₃) C, H, N.

디옥산(15 ml) 중 화합물(188)(72 mg, 0.19 mmol)의 현탁액을 20°C에서 무색이 될 때까지 HCl(g)로 처리한 후 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. 얻어진 디히크로클로라이드 염에 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (58 mg, 0.23 mmol), EDCI (148 mg, 0.77 mmol) 및 무수 DMA (2.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 KHCO₃에 붓고, 침전된 고형물을 수집하고, CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고, 건조하고, 25°C 미만, 감압하에서 농축한 후, 헥산으로 희석시켜 미정제물(44)을 수득하였다. CH₂Cl₂ 중 화합물(44)의 용액을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후, MeOH/EtOAc로 결정화시켜 화합물(44·HCl)(71 mg, 57%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp 228-229°C (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.58 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 9.87 (v br s, 1 H), 9.28-9.14 (m, 2 H), 8.71 (s,

1 H), 8.46 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J= 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1 H), 4.94 (t, J= 10.7 Hz, 1 H), 4.72-4.61 (m, 2 H), 4.25-4.15 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76-3.68 (m, 2 H), 3.26 (D₂O 교환 후, t, J= 5.7 Hz, 2 H), 2.87 (br s, 6 H). 원소분석.(C₃₀H₃₂ClN₅O₇·HCl) C, H, N.

실시예 42: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로 3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드 (43) (반응식 K). 1-메틸-2-피롤리디논(60 ml) 중 2,7-디브로모나프탈렌(189)(20.0 g, 0.07 mol)의 용액을 N₂로 10 분 동안 퍼징하였다. CuCN(7.52 g, 0.09 mol) 및 피리딘(0.5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 180℃, N₂하에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 80℃로 냉각시킨 후, FeCl₃ (40 g), 물 (200 mL) 및 진한 HCl (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 염수를 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂(×3)로 추출하였다. 유기 추출물을 수성 HCl(2N, ×2), 물, 10% 수성 NaOH, 염수로 세척하고, 건조하였다. CH₂Cl₂/원유 에테르 (1:1, 이후 4:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 7-브로모-2-나프토니트릴(190)(6.40 g, 39%)을 크림 분말로서 수득하였다. 샘플을 재결정화(원유 에테르)시켜 무색 침상형을 수득하였다: mp 126-128℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1 H), 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J= 8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J= 8.4, 1.5 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 133.2, 133.0, 132.4, 130.6, 130.3, 129.6, 129.2, 126.8, 121.9, 118.7, 110.6. 원소분석.(C₁₁H₆BrN) C, H, N, Br.

니트릴(190) (6.0 g, 26 mmol), Pd(OAc)₂ (0.58 g, 2.59 mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (1.07 g, 2.59 mmol), MeOH (30 mL), Et₃N (12 mL) 및 DMSO (30 mL)을 베르그호프 반응기(HR-200)에 배치시키고, CO(g)로 5 분 동안 퍼징하였다. 반응기를 CO(g)(15 바)로 가압시키고, 70℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트/실리카겔을 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂와 염수로 분별하였다. 유기층을 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 재결정화(MeOH)시켜 메틸 7-시아노-2-나프토에이트(191)(5.15 g, 92%)를 무색 고형물로서 수득하였다: mp 136-136.5℃; 문헌 mp, [Rust. J. Chem., 1965, 18, 1351] 137-139℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.65 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.22 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

수(35 ml) 중 NaOH(1.36 g, 34 mmol)의 용액을 EtOH(100 ml) 및 CH₂Cl₂(30 ml) 중 화합물(191)(4.95 g, 24 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 백색 고형물을 용해시키고, 혼합물을 CH₂Cl₂(×2) 및 EtOAc로 추출하였다. 수성 부분을 수성 HCl(2N)로 산상화(pH 2)시키고, 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 건조기에서 건조시켜 7-시아노-2-나프토산(192)(4.60 g, 99%)을 무색 분말로서 수득하였다: mp 279-283℃; 문헌 mp [Aust. J. Chem., 1965, 18, 1351] 286-288℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 13.25 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.20 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 8.17 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 8.15 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 7.92 (dd, J= 8.5, 1.3 Hz, 1 H).

t-BuOH(50 ml) 중 산(192)(6.60 g, 23 mmol), 디페닐 포스포라지데이트(7.71 g, 28 mmol) 및 Et₃N(5.19 g, 51 mmol)의 용액을 환류하에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 염수로 분별하였다. EtOAc 층을 건조하고, 실리카겔을 통해 여과하였다. CH₂Cl₂/원유 에테르/MeOH(25:24:1)로 용리하면서 크로마토그래피한 후 재결정화(CH₂Cl₂/원유 에테르)시켜 3차-부틸 7-시아노-2-나프틸카르바메이트(193)(5.30 g, 85%)를 무색 침상형으로 수득하였다. 샘플을 재결정화(EtOAc/n-헥산)시켰다: mp 126-128℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, J= 8.1 Hz, 1 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 6.71 (br s, 1 H), 1.56 (s, 9 H); ¹³C NMR δ 152.5, 137.5, 133.4, 133.1, 131.0, 128.9, 128.8, 124.9, 122.0, 119.3, 114.4, 110.0, 81.3, 28.3. 원소분석.(C₁₆H₁₆N₂O₂) C, H, N.

MeCN(20 ml) 중 화합물(193)(1.90 g, 7.09 mmol), NBS (1.41 g, 7.20 mmol) 및 K₂CO₃ (1.11 g, 8.50 mmol)의 혼합물을 60℃, N₂하에서 30 분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, CH₂Cl₂와 물로 분별하였다. 유기층을 물(×2), 염수로 세척하고, 건조하였다. 실리카겔을 통해 여과하여 3차-부틸 1-브로모-7-시아노-2-나프틸카르바메이트(194)(2.45 g, 100%)를 무색 분말로서 수득하였다. 샘플을 재결정화(원유 에테르)시켜 무색 침상형을 수득하였다: mp 139-

141°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.58 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.36 (br s, 1 H), 1.57 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 152.3, 136.7, 132.5, 132.0, 131.4, 129.4, 128.3, 125.6, 122.4, 119.0, 111.3, 109.4, 81.9, 28.3. 원소분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$) C, H, N, Br.

DMF(20 ml) 중 화합물(194)(2.50 g, 7.21 mmol)의 용액을 0°C에서 DMF(20 ml) 중 NaH(350 mg, 8.65 mmol, 오일 중 60%)의 현탁액에 첨가하였다. 1,3-디클로로프로펜(1.60 g, 14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 2 시간에 걸쳐 가온시켰다. DMF를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 와 물로 분별하였다. 유기층을 물($\times 2$), 염수($\times 2$)로 세척하고, 건조하였다. 실리카겔을 통해 여과하여 3차-부틸 1-브로모-7-시아노-2-나프틸(3-클로로-2-프로펜-1-일)카르바메이트(195)(3.28 g, 100%)를 옅은 황색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.73 (s, 1 H), 7.93-7.96 (m, 1 H), 7.83-7.87 (m, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 6.00-6.11 (m, 2 H), 4.49-4.62 (m, 1 H), 4.33-4.43 (m, 1 H), 1.33, 1.32 (2 s, 9 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 421.0318, 실험치 421.0330.

벤젠(20 ml) 중 화합물(195)(3.00 g, 7.13 mmol), Bu_3SnH (2.49 g, 8.55 mmol) 및 AIBN (120 mg, 0.71 mmol)의 혼합물을 환류하에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 벤젠을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 펜탄($\times 4$)으로 분쇄하고, 재결정화 (MeOH)시켜 3차-부틸 1-(클로로메틸)-8-시아노-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트 (196) (224 g, 92%)를 무색 침상형으로 수득하였다: mp 138-140°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.35 (br s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 4.30 (br d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 11.8, 8.7 Hz, 1 H), 4.50 (tt, J = 9.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 11.3, 3.3 Hz, 1 H), 3.53 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1 H), 1.61 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 152.3, 142.9, 131.2, 130.2, 130.0, 128.9, 128.2, 124.2, 123.3, 119.2, 118.8, 110.5, 81.8, 52.8, 46.2, 41.5, 28.4. 원소분석 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$) C, H, N.

HCl(g) 포화된 디옥산(3 ml) 중 화합물(196)(30 mg, 0.088 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 미정제 아민 히드로클로라이드(24 mg, 100%)를 수득하였다. 이러한 고형물을 0°C로 냉각시키고, 진한 H_2SO_4 (2 mL)로 처리하였다. 냉각된(0°C) 진한 H_2SO_4 (0.5 mL) 중 KNO_3 (9 mg, 0.088 mmol)의 용액을 이후 적가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, 진한 수성 암모니아를 혼합물의 pH가 3 내지 4가 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 고형의 KHCO_3 를 이후 혼합물의 pH가 8이 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 와 물로 분별하고, 수층을 CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조하였다. CH_2Cl_2 를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 MeOH로 분쇄하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르보닐트릴 (197) (18 mg, 72%)을 적색 결정으로서 수득하였다: mp 231-234°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.54 (dd, J = 1.5, 0.5 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J = 9.0, 0.4 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 4.32-4.23 (m, 1 H), 3.95 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.84 (td, J = 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.79-3.70 (m, 2 H); ^{13}C NMR δ 151.8, 148.1, 130.6, 129.9, 126.8, 125.7, 125.0, 120.0, 119.6, 112.8, 111.4, 51.8, 47.5, 43.5. 원소분석 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$) C, H, N.

진한 H_2SO_4 (9 ml) 및 물(1 ml) 중 화합물(197·HCl)(81 mg, 0.25 mmol)의 용액을 60°C에서 1 시간 동안 가열한 후, 냉수에 부었다. 진한 수성 NH_3 를 혼합물의 pH가 3이 될 때까지 조심스럽게 첨가한 후, 고형의 KHCO_3 를 혼합물의 pH가 8이 될 때까지 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 냉각된 CH_2Cl_2 ($\times 3$)로 추출하고, 합쳐진 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 /MeOH에 용해시켰다. 용매를 침전이 시작될 때까지 증발시켰다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드 (198) (37 mg, 48%)를 적색 결정으로서 수득하였다: mp >300°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ (두개의 H는 발견되지 않음) 8.32 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 4.26-4.18 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1 H), 3.83 (t, J = 10.1 Hz, 1 H), 3.77-3.69 (m, 2 H). ^1H NMR은 또한 크로마토그래피로 제거되지 않은 확인되지 않는 불순물(ca. 10%)의 존재를 나타내었다. HRMS (CI) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대한 이론치 (M^+) m/z 305.0567, 실험치 305.0564.

HCl(g) 포화 디옥산(5 ml) 중 화합물(198)(30 mg, 0.098 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반한 후, 증발시켜 아민 히드로클로라이드(34 mg, 0.098 mmol, 100%)를 수득하였다. 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (34 mg, 0.098 mmol), EDCI (57 mg, 0.30 mmol), 및 DMA (4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기하에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 냉각된(0℃) 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수성 부분을 냉각된 EtOAc(×3)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH에 용해시키고, 용매를 침전이 시작될 때까지 농축하였다. 침저물을 여과하고, MeOH로 세척하여 미정제물(43)(35 mg, 66%)을 오렌지색 분말로서 수득하였다: HRMS (FAB) C₂₇H₂₆³⁵ClN₅O₅에 대한 이론치 (MR⁺) m/z 536.1701, 실험치 536.1710. ¹H NMR 분석은 이러한 샘플이 13%의 상응하는 엑소메틸렌 화합물 (3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1-메틸렌-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르복사미드)을 함유하는 것으로 나타났다. 샘플을 HPLC (Synergi MAX 컬럼, CH₃CN/H₂O/TFA, pH 2.5)으로 정제하여 화합물(43·TFA)(38 mg)을 오렌지색 분말로서 수득하였다: mp >320℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.71 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 9.60 (br s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.62 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.43 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.14 (dd, J= 7.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97 (dd, J= 10.8; 9.5 Hz, 1 H), 4.72 (dd, J= 10.8, 2.2 Hz, 1 H), 4.68-4.61 (m, 1 H), 4.33 (t, J= 5.0 Hz, 2 H), 4.21 (dd, J= 11.3, 3.2 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J=11.1, 6.1 Hz, 1 H), 3.48 (br s, 2 H), 2.85 (s, 6 H); ¹³C NMR δ 166.9, 160.5, 152.1, 146.3, 141.1, 133.6, 133.2, 132.2, 130.2, 129.0, 127.3, 126.5, 123.6, 123.0, 122.8, 116.1, 115.8, 113.3, 106.0, 104.0, 63.0, 55.8, 54.7, 47.7, 43.0, 41.5. 원소분석.(C₂₇H₂₆ClN₅O₆·TFA·1½H₂O) C, H.

실시예 43: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-카르보닐트릴 (45) (반응식 K). HCl(g) 포화된 디옥산(15 ml) 중 니트릴(197)(160 mg, 0.56 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반한 후, 디옥산을 감압하에서 제거하여 미정제 아민 히드로클로라이드(180 mg, 0.56 mmol, 100%)를 수득하였다. 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(190 mg, 0.67 mmol), EDCI (319 mg, 1.67 mmol), 및 DMA (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기하에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이후 CH₂Cl₂와 냉각된(0℃) 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수층을 냉각된 CH₂Cl₂(×4)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 물(×3), 염수로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH에 용해시키고, 용매를 감압하에서, 침전이 시작될 때까지 농축하였다. 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하여 화합물(45)(256 mg, 89%)을 오렌지색 분말로서 수득하였다: mp >340℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.67 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.91 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J= 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.95 (dd, J=10.6, 9.5 Hz, 1 H), 4.75-4.63 (m, 2 H), 4.19-4.09 (m, 2 H), 4.07 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.67 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H); ¹³C NMR δ 160.5, 152.9, 146.2, 142.1, 133.0, 131.9, 130.5, 129.6, 128.5, 127.9, 127.3, 124.9, 122.8, 118.2, 117.3, 116.4, 113.2, 111.0, 106.2, 103.1, 65.9, 57.6, 54.7, 47.9, 45.3, 41.2. 원소분석.(C₂₇H₂₄ClN₅O₄) C, H, N.

실시예 44: 1-(클로로메틸)-8-(메틸술폰닐)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (46) (반응식 L). THF(80 ml) 중 화합물(189)(5.72 g, 20.0 mmol)의 교반된 용액을 -78℃, N₂하에서 n-BuLi (헥산 중 2.5M, 8.40 ml, 21.0 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 20 분 동안 교반한 후, 디메틸 디설파이드 (2.16 ml, 24 mmol)로 천천히 처리하고, 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 잔류물을 수득하고, 물로 교반하고, 얻어진 고형물을 원유 에테르로 결정화시켜 2-브로모-7-(메틸술폰파닐)나프탈렌(199)(4.14 g, 82%)을 수득하였다: mp 80-81℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.11 (d, J= 1.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J= 8.72, 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J= 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H). 원소분석.(C₁₁H₉BrS) C, H, S.

THF(10 ml) 중 화합물(199)(850 mg, 3.36 mmol)의 교반된 용액을 -78℃, N₂ 하에서 n-BuLi(헥산 중 2.5M, 1.48 ml, 3.70 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 15 분 동안 교반한 후, 과량의 CO₂(g)로 처리하고 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물과 EtOAc로 분별하였다. 수층을 산성화시키고, 얻어진 고형물을 MeOH로 결정

화시켜 7-(메틸술폰닐)-2-나프토산(200)(577 mg, 79%)을 수득하였다: mp 217°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 13.0 (v br, 1 H), 8.53 (d, $J=0.7$ Hz, 1 H), 7.98-7.87 (m, 4 H), 7.53 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H). 원소분석. ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$) C, H.

AcOH(50 ml) 중 화합물(200) (2.00 g, 9.16 mmol) 및 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (8.00 g, 52 mmol)의 혼합물을 55°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 물로 희석하였다. 얻어진 고형물을 EtOAc로 2회 재결정화시켜 7-(메틸술폰닐)-2-나프토산 (201)(2.02 g, 88%)을 백색 고형물로서 수득하였다: mp 273-274°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 13.3 (br s, 1 H), 8.85 (d, $J=0.5$ Hz, 1 H), 8.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.18 (2 s, 2 H), 8.08 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 3.25 (D_2O 교환후, s, 3 H). 원소분석 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$) C, H.

분말화된 분자체(1 g)을 함유한 무수 t-BuOH(30 ml) 중 산(201)(2.08 g, 8.31 mmol)의 현탁액을 Et_3N (1.39 ml, 9.97 mmol)으로 처리하고, N_2 하, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. DPPA(1.97 ml, 9.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류하에서 7 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 절반의 부피로 농축하고, 묶은 수성 KHCO_3 에 부었다. 얻어진 고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPr}_2\text{O}$ 로 재결정화시켜 3차-부틸 7-(메틸술폰닐)-2-나프틸카르바메이트(202)(2.11 g, 79%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp 179-180°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 9.76 (s, 1 H), 8.39 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$) C, H, N.

MeCN(40 ml) 중 화합물(202)(2.05 g, 6.38 mmol) 및 NBS(1.31 g, 7.36 mmol)의 혼합물을 환류하에서 2 시간 동안 교반한 후 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 용액을 10% 수성 Na_2SO_3 및 물로 세척하고, 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, MeOH로 재결정화시켜 3차-부틸 1-브로모-7-(메틸술폰닐)-2-나프틸카르바메이트(203)(2.37 g, 93%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp 166-167°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.99 (s, 1 H), 8.70 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.00 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$) C, H, N.

무수 DMF(20 ml) 중 화합물(203)(2.29 g, 5.72 mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 NaH (275 mg, 오일 중 60%, 6.88 mmol)로 일부씩 처리하였다. 혼합물을 실온으로 30분 동안 가온시킨 후, 0°C로 냉각시키고, 1,3-디클로로프로펜(1.66 ml, 18 mmol, 혼합된 이성질체)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 추가 6 시간 동안 처리한 후 10% 수성 NaCl로 희석시키고, EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물($\times 2$), 염수로 세척하고, 100°C, 감압하에서 건조상태로 농축하였다. 잔류물을 $\text{H}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-브로모-7-(메틸술폰닐)-2-나프틸(3-클로로-2-프로펜-1-일)카르바메이트(204)(2.63 g, 97%)를 폼으로서 수득하였다: ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.78 (s, 1 H), 8.32 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 8.18, 8.17 (2d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.13-8.06 (m, 1 H), 7.75, 7.70 (2 d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 6.44-6.29 (m, 1 H), 6.20-6.01 (m, 1 H), 4.58-4.48, 4.43-4.22, 4.16-4.05 (3 m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.50, 1.27 (2 s, 9 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_4\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 474.0141, 실험치 474.0143.

무수 벤젠(30 ml) 중 화합물(204)(1.60 g, 3.37 mmol)의 용액을 Bu_3SnH (0.91 mL, 3.38 mmol)으로 처리한 후 AIBN (0.1 g, 0.6 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 N_2 , 환류하에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 용액을 헥산으로 희석시키고, 냉동시켰다. 얻어진 반고형물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (19:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, 생성물을 i-Pr₂O/헥산으로 분쇄하여 3차-부틸 1-(클로로메틸)-8-(메틸술폰닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(205)(0.88 g, 66%)를 비정질 고형물로서 수득하였다: ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 8.41 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.2 (v br, 1 H), 8.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.80

(dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.42-4.33 (m, 1 H), 4.21 (t, J= 10.4 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J=11.6, 2.9 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J= 11.2, 3.4 Hz, 1 H). 3.89 (dd, J=11.2, 7.1 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H). 원소분석.(C₁₉H₂₂ClNO₄S·½i-Pr₂O) C, H, N.

분말화된 화합물(205)(350 mg, 0.88 mmol)을 0℃에서 교반된 진한 H₂SO₄ (4 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 20 분 동안 가온시켰다. 얻어진 아민 용액을 -5℃로 냉각시키고, 진한 H₂SO₄ (1 mL) 중 KNO₃ (98 mg, 0.97 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 추가 5 분 동안 교반한 후, 얼음/물에 붓고, 묽은 수성 NH₃로 중화시켰다. 얻어진 고형물을 여과하고, CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하고, 건조상태로 증발시켰다. CH₂Cl₂/i-Pr₂O 이후, EtOAc로 재결정화시켜 1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (206) (207 mg, 69%)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp 193-194℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.31 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.76 (dd, J= 9.1, 1.9 Hz, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 4.37-4.28 (m, 1 H), 3.93 (dd, J= 11.1, 4.1 Hz, 1 H), 3.87 (td, J= 9.8, 2.3 Hz, 1 H), 3.80-3.70 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H). 원소분석.(C₁₄H₁₃ClN₂O₄S) C, H, N. 화합물(206)의 구조는 도 1에 나타낸 바와 같이 x-선 결정법에 의해 확인되었다.

무수 CH₂Cl₂(3 ml) 중 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(77 mg, 0.31 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(80 μl, 0.92 mmol)로 처리한 후 DMF(10 μl)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 감압하에서 건조상태로 증발하고, 벤젠을 첨가한 후 다시 증발시켰다. 얻어진 산 클로라이드를 -5℃로 냉각시키고, DMAP(5 mg)을 함유한 무수 피리딘(2 ml) 중 아민(206)(70 mg, 0.21 mmol)의 얼음-냉각 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 15 분 동안 가온시킨 후 묽은 수성 KHCO₃에 붓고, 침전된 고형물을 수집하고, CH₂Cl₂/EtOAc (8:1)에 용해시켰다. 용액을 실리카겔의 컬럼을 통해 여과하고, 생성물을 CH₂Cl₂/EtOAc로 재결정화시켜 화합물(46)(78 mg, 66%)을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: mp 265℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.61 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.69 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.59 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J= 9.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.93 (dd, J= 10.7, 9.4 Hz, 1 H), 4.78-4.70 (m, 1 H), 4.66 (dd, J= 10.9, 2.1 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J= 11.3, 3.5 Hz, 1 H), 4.07 (t, J= 5.7 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H). 원소분석.(C₂₆H₂₄ClN₃O₈S) C, H, N.

실시예 45: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌(47) (반응식 L). 무수 DMA(5 ml) 중 아민(206)(80 mg, 0.23 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]-인돌-2-카르복실산 히드록시클로라이드(80 mg, 0.28 mmol), EDCI (180 mg, 0.94 mmol) 및 무수 TsOH (30 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 N₂하, 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH₃에 부었다. 침전된 고형물을 수집하고, MeOH(10 ml) 중 현탁액으로서 15 분 동안 교반하고, 0℃로 냉각한 후 다시 수집하여 미정제물(47)을 수득하였다. MeOH/CH₂Cl₂ 중 화합물(47)을 HCl(g)/EtOAc/헥산으로 처리한 후, MeOH로 결정화시켜 화합물(47·HCl)(71 mg, 50%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp >300℃; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.82 (s, 1 H), 10.0 (v br, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.70 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.97 (t, J= 9.8 Hz, 1 H), 4.82-4.69 (m, 2 H), 4.35 (t, J= 5.0 Hz, 2 H), 4.18 (dd, J= 11.3, 3.2 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J= 11.4, 5.7 Hz, 1 H), 3.52 (br s, 2 H), 3.42 (s, 3H), 2.87 (s, 6 H). 원소분석.(C₂₇H₂₇ClN₄O₆S·HCl) C, H, N.

실시예 46: 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술포나미드(48) (반응식 M). n-BuLi (1.50 mL, 3.50 mmol, 헥산 중 2.3 M 용액)를 질소하, -78℃에서 THF(15 ml) 중 화합물(189)(1.00 g, 3.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20 분 후에, SO₂(g)를 용매로 버블링시키고, 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 12 시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 얻어진 고형물을 0℃에서 CH₂Cl₂ (25 mL)에 현탁시키고, NCS (0.47 g, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 원유 에테르/EtOAc (95:5)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, 재결정화(원유 에테르/Et₂O)시켜 7-브로모-2-나프탈렌술포닐 클로라이드(207)(1.86 g, 87%)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 100-101℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, J= 1.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J= 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J= 8.8, 1.8 Hz, 1 H). 원소분석.(C₁₀H₆BrClO₂S) C, H.

THF(15 ml) 중 화합물(207)(1.50 g, 4.92 mmol), 디벤질아민 (1.45 g, 7.38 mmol), 및 Et₃N (0.75 g, 7.38 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 물 및 염수로 세척한 후 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(95:5 이후 1:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N,N-디벤질-7-브로모-2-나프탈렌술폰아미드(208)(2.11 g, 92%)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 127-129°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 8.05 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J= 8.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.22-7.15 (m, 6 H), 7.09-7.04 (m, 4 H), 4.39 (s, 4 H); ¹³C NMR δ 138.9, 135.4, 133.3, 133.0, 132.1, 131.2, 129.4, 129.3, 128.6, 128.5, 127.8, 127.3, 123.0, 121.6, 50.6. 원소분석.(C₂₄H₂₀BrNO₂S·1/10Bn₂NH) C, H, N.

화합물(208)(2.10 g, 4.51 mmol), Pd(OAc)₂ (101 mg, 0.45 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(186 mg, 0.45 mmol), MeOH (30 mL), Et₃N (10 mL), 및 DMSO (5 mL)의 혼합물을 압력 용기에 배치시키고, CO(g)로 5 분 동안 퍼징하였다. 반응기를 이후 CO(g)(50 바)로 가압시키고, 70°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂와 염수로 분별하였다. CH₂Cl₂ 층을 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 원유 에테르/EtOAc/CH₂Cl₂(7:1:2)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 메틸 7-[(디벤질아미노)술폰닐]-2-나프토에이트(209)(1.75 g, 87%)를 수득하였다. 샘플을 원유 에테르/EtOAc로 재결정하여 무색 결정으로 수득하였다: mp 141-142°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.64 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.22 (dd, J= 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.98 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J= 7.0 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.22-7.15 (m, 6 H), 7.10-7.04 (m, 4 H), 4.40 (s, 4 H), 4.01 (s, 3H); ¹³C NMR δ 166.5, 138.7, 136.6, 135.4, 132.0, 131.5, 129.6, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 124.8, 52.5, 50.6. 원소분석.(C₂₆H₂₃N₂O₄S) C, H, N.

MeOH(5 ml) 및 H₂O(2 ml) 중 KOH(720 mg, 12.8 mmol)의 용액을 MeOH (10 mL) 및 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 화합물(209) (1.90 g, 4.27 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 48 시간 후에, CH₂Cl₂ 및 MeOH를 첨가하였다. 수층을 분리하고, 2M HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 얻어진 백색 침전물을 수집하고, CH₂Cl₂에 용해시키고, 용액을 H₂O 및 염수로 세척하였다. CH₂Cl₂ 층을 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 진공 건조기에서 건조하였다. CH₂Cl₂/원유 에테르로 재결정화시켜 7-[(디벤질아미노)술폰닐]-2-나프토에이트(210)(2.00 g, 99%)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 189-190°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ (CO₂H는 관찰되지 않음) 8.76 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.29 (dd, J= 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.23-7.15 (m, 6 H), 7.12-7.05 (m, 4 H), 5.29 (s, 1 H), 4.42 (s, 4 H); ¹³C NMR δ 170.8, 139.0, 137.0, 135.4, 133.1, 131.4, 129.7, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 125.3, 50.7. 원소분석.(C₂₅H₂₁N₂O₄S) C, H, N.

t-BuOH(40 ml) 중 화합물(210)(1.95 g, 4.52 mmol), DPPA (1.49 g, 5.43 mmol) 및 Et₃N (1.01 g, 9.95 mmol)의 용액을 환류하에서 15 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(4:1)로 용리하면서 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 7-[(디벤질아미노)술폰닐]-2-나프틸카르바메이트(211)(1.37 g, 62%)를 수득하였다. 샘플을 Et₂O/원유 에테르로 재결정하여 무색 침상형으로 수득하였다: mp 139-140°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.03 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 7.86(d,J=8.7Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J= 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.22-7.12 (m, 6 H), 7.08-7.01 (m, 4 H), 6.75 (s, 1 H), 4.37 (s, 4 H), 1.56 (s, 9 H); ¹³C NMR δ 152.1, 137.7, 137.0, 135.1, 132.5, 130.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.2, 127.1, 121.3, 120.6, 114.9, 80.6, 50.1, 27.8. 원소분석.(C₂₉H₃₀N₂O₄S) C, H, N.

MeCN(25 ml) 중 화합물(211)(1.15 g, 2.29 mmol), NBS (450 mg, 2.52 mmol), 및 K₂CO₃ (380 mg, 2.75 mmol)를 질소하, 40°C에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 H₂O로 분별하였다. EtOAc 층을 H₂O, 염수로 세척한 후 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc/Et₂O/원유 에테르로 재결정화시켜 3차-부틸 1-브로모-7-[(디벤질아미노)술폰닐]-2-나프틸카르바메이트(212)를 무색 결정으로서 수득하였다: mp 150-151°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.69 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.57 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, J= 8.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.74

(dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.22-7.15 (m, 6 H), 7.12-7.05 (m, 4 H), 4.40 (s, 4 H), 1.58 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 152.4, 139.6, 136.5, 135.5, 132.0, 131.5, 129.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 126.8, 122.1, 121.8, 110.4, 81.8, 50.6, 28.3. 원소분석.($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$) C, H, N.

NaH(107 mg, 2.69 mmol, 오일 중 60%)를 0°C에서 DMF(15 ml) 중 화합물(212)(1.3 g, 2.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1,3-디클로로프로펜(414 mg, 3.36 mmol, 혼합된 이성질체)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 12 시간에 걸쳐 가온시켰다. DMF를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 EtOAc와 H_2O 로 분별하였다. EtOAc 층을 H_2O , 염수로 세척한 후 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(4:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-브로모-7-[(디벤질아미노)술포닐]-2-나프틸(3-클로로-2-프로펜-1-일)카르바메이트(213)(1.39 g, 95%)를 황색 품으로 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3) (회전이성질체 및 E 및 Z 형태의 혼합물) δ 8.86 (s, 1 H), 7.97-7.91 (m, 1 H), 7.89-7.82 (m, 2 H), 7.51-7.31, 7.26-7.16 (2 m, 7 H), 7.13-7.06 (m, 4 H), 6.14-6.01 (m, 2 H), 4.64-4.48, 4.02-3.90 (2 m, 2 H), 4.43 (s, 4 H), 1.56, 1.33 (2 s, 9 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{32}\text{H}_{32}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) 655.1033, 실험치 655.1032.

벤젠(25 ml) 중 화합물(213)(1.00 g, 1.53 mmol), Bu_3SnH (550 mg, 1.83 mmol), 및 AIBN (50 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 환류하에서 15 분 동안 가열한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc와 H_2O 로 분별하고, EtOAc 층을 H_2O , 염수로 세척한 후 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(9:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3차-부틸 1-(클로로메틸)-8-[(디벤질아미노)술포닐]-1,2-디클로로-3H-벤조[e]인돌-3-카르복실레이트(214)(850 mg, 97%)를 수득하였다. 샘플을 Et_2O /원유 에테르로 재결정화하여 무색 침상형을 수득하였다: mp 131-133°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.30 (br s, 1 H), 8.29 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.23-7.15 (m, 6 H), 7.09-7.03 (m, 4 H), 4.41 (s, 4 H), 4.28 (d, J= 11.5 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J= 11.6, 9.0 Hz, 1 H), 4.02 (J= 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J= 11.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J= 11.2, 9.3 Hz, 1 H), 1.61 (s, 9 H); ^{13}C NMR δ 152.4, 142.7, 138.9, 135.5, 131.3, 130.5, 129.8, 128.9, 128.50, 128.46, 127.7, 124.3, 122.4, 120.3, 118.4, 81.8, 52.7, 50.5, 46.4, 41.4, 28.4. 원소분석.($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$) C, H, N.

HCl(g)-포화 디옥산(10 ml) 중 화합물(214)(850 mg, 1.48 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 감압하에서 증발시키고, 얻어진 얇은 황색 고형물을 0°C에서 피리딘(10 ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 무수물(470 mg, 2.23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 얼음물에 붓고, EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 1M HCl($\times 3$), H_2O , 및 염수로 세척한 후, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 원유 에테르/EtOAc(9:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N,N-디벤질-1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디클로로-3H-벤조[e]인돌-8-술포아미드(215)(840 mg, 99%)를 수득하였다. 샘플을 EtOAc/ Et_2O /원유 에테르로 재결정화하여 무색 결정을 수득하였다: mp 119-121°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.60 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.23-7.16 (m, 6 H), 7.10-7.04 (m, 4 H), 4.65 (d, J= 11.6 Hz, 1 H), 4.48-4.37 (m, 5 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 3.78 (dd, J= 11.5, 3.5 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J= 11.5, 8.5 Hz, 1 H). 원소분석.($\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) C, H, N.

술포아미드(215)(750 mg, 1.31 mmol)를 0°C로 냉각시키고, 0°C에서 진한 H_2SO_4 (20 mL)에 용해시키고, 용액을 이러한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 얼음물 및 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수($\times 3$)로 세척하고, 건조하고, 증발하여 1-(클로로메틸)-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술포아미드(216) (490 mg, 96%)를 수득하였다. 샘플을 CH_2Cl_2 /EtOAc로 재결정화하여 황색 결정을 수득하였다: mp 229-231°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.45 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.21 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 8.11 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J= 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.51 (s, 2 H), 4.65-4.57 (m, 1 H), 4.57-4.50 (m, 1 H), 4.44 (d, J= 10.8 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J= 11.3, 3.1 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J= 11.3, 5.9 Hz, 1 H). 원소분석.($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

얼음-냉각된 진한 H_2SO_4 (14 mL)를 0°C에서 교반하면서 화합물(216)(450 mg, 1.15 mmol)에 첨가하였다. 0°C에서 진한 H_2SO_4 (1 mL) 중 KNO_3 (128 mg, 1.26 mmol)의 용액을 적가하였다. 15 분 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc($\times 3$)로

추출하였다. 합쳐진 추출물을 H₂O, 염수로 세척하고, 건조하고 감압하에서 증발하였다. 잔류물을 원유 에테르/EtOAc (3:2)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 1-(클로로메틸)-7-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드 (218) (76 mg, 15%)를 수득하였다. 샘플을 원유 에테르/EtOAc로 재결정화하여 황색 결정을 수득하였다: mp 192-195°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 4.66 (dd, J=10.5, 9.3 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.47 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=11.3, 3.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.3, 5.9 Hz, 1H). 원소분석.(C₁₅H₁₁ClF₃N₃O₅S) C, H, N.

추가로 용리하여 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드 (217) (383 mg, 77%)를 수득하였다. 샘플을 원유 에테르/EtOAc로 재결정화하여 오렌지색 결정을 수득하였다: mp 251-254°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.09 (s, 1H), 8.58 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J= 9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 4.76-4.63 (m, 2H), 4.52 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=11.4, 5.3 Hz, 1H). 원소분석.(C₁₅H₁₁ClF₃N₃O₅S) C, H, N.

MeOH (2 mL), THF (2 mL), 및 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 화합물(217) (50 mg, 0.114 mmol) 및 Cs₂CO₃ (58 mg, 0.172 mmol)의 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(×3)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 H₂O(×2), 염수(×3)로 세척한 후 건조하고, 감압하에서 증발하였다. 얻어진 적색 고형물을 HCl(g)-포화된 디옥산 (5 ml)에서 30 분 동안 교반시킨 후, 감압하에서 증발시켰다. 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산(34 mg, 0.137 mmol), EDCI (87 mg, 0.456 mmol), 및 DMA (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소하, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 얼음-냉각 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수성 부분을 냉각된 EtOAc(×4)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 H₂O(×3), 염수(×2)로 세척하고, 건조하였다. Et₂O를 첨가하여 화합물(48)의 침전물(43 mg, 66%)을 적색 분말로 수득하였다: mp 264-266°C (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.60 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.54 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.19 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.94 (dd, J=11.1, 9.9 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.17 (dd, J=11.4, 3.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J= 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). HRMS (FAB) C₂₅H₂₃³⁵CIN₄O₈S에 대한 이론치 (MH⁺) 575.1003, 실험치 575.0989. 원소분석.(C₂₅H₂₃CIN₄O₈S·½EtOAc) C, H, N.

실시예 47: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드 (49) (반응식 M). MeOH (2 mL), THF (2 mL), 및 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 화합물(217)(50 mg, 0.114 mmol) 및 Cs₂CO₃ (58 mg, 0.172 mmol)의 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (×3)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 H₂O(×2), 염수(×3)로 세척한 후 건조하고, 감압하에서 증발하였다. 얻어진 적색 고형물을 HCl(g)-포화된 디옥산(5 ml)에서 30 분 동안 교반시킨 후, 감압하에서 증발시켰다. 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록로라이드 (39 mg, 0.137 mmol), EDCI (87 mg, 0.456 mmol), 및 DMA (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소하, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 얼음-냉각 5% 수성 KHCO₃로 분별하였다. 수성 부분을 냉각된 CH₂Cl₂(×4)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 H₂O(×3), 염수(×2)로 세척하고, 건조하였다. Et₂O를 첨가하여 화합물(49)의 침전물(43 mg, 66%)을 오렌지색 분말로 수득하였다: mp 260-265°C (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.71 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.55 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.42 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J= 10.2, 1.7 Hz, 2H), 6.95 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J= 10.1, 9.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J= 11.0, 2.4 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.18 (dd, J= 11.5, 3.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J= 11.4, 5.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H). HRMS (FAB) C₂₆H₂₆³⁵CIN₅O₆S에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 572.1371, 실험치 572.1362. 원소분석.(C₂₆H₂₆CIN₅O₆S·½H₂O) C, H, N.

실시예 48: 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5,7-디니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드 (50) (반응식 M). 얼음-냉각된 H₂SO₄ (98%, 5 mL)를 0°C에서 교반하면서 화합물(218)(30 mg, 0.069 mmol)에 첨가하였다. 이후 H₂SO₄ (98%, 1 mL) 중 KNO₃ (9 mg, 0.089 mmol)의 얼음-냉각된 용액을 적가하였다. 1 시간 후에, 혼합물을 얼음물에 붓고, EtOAc(×3)로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 추출물을 H₂O, 염수로 세척하고,

건조하였다. 원유 에테르/EtOAc(1:1)로 용리하면서 크로마토그래피하여 1-(클로로메틸)-5,7-디니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-8-술폰아미드 (219) (7 mg, 21%)를 오렌지색 분말로서 수득하였다: mp 201-204°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.49 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.73 (d, J= 10.8 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J= 11.3, 8.8 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 3.97 (dd, J= 11.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J= 11.8, 6.3 Hz, 1 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 482.9989, 실험치 482.9988.

MeOH (2 mL) 및 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 화합물(219) (10 mg, 0.021 mmol) 및 Cs_2CO_3 (21 mg, 0.062 mmol)의 용액을 15 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 얻어진 적색 고형물을 HCl(g) 포화된 디옥산(3 ml)에서 30 분 동안 교반하였다. 디옥산을 감압하에서 제거하였다. DMA(1 ml) 중 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드 (7 mg, 0.025 mmol), TsOH (1 mg) 및 EDCI (16 mg, 0.082 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에서 56 시간동안 교반하였다. 혼합물을 이후 EtOAc와 얼음-냉각 수성 KHCO_3 (5%)로 분별하였다. 수성 부분을 냉각된 EtOAc($\times 4$)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 물($\times 3$), 염수($\times 2$)로 세척하고, 건조하여 화합물(50)(20% 제거된 생성물을 함유함)을 오렌지색 분말(3 mg, 25%)로서 수득하였다: ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.78 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.02 (s, 2 H), 7.42 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.03 (t, J= 9.9 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J= 10.9, 2.5 Hz, 1 H), 4.70-4.63 (m, 1 H), 4.19 (dd, J= 11.5, 3.5 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J= 11.4, 5.9 Hz, 1 H), 4.08 (t, J= 5.8 Hz, 2 H), 2.68 (t, J= 5.8 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{26}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_6\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 617.1221, 실험치 617.1219.15

실시예 49: 7-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (10) (반응식 N). THF(20 ml) 중 화합물(153)(400 mg, 1.30 mmol)의 교반된 용액을 TFAA(0.74 ml, 5.24 mmol)로 처리하고, 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 감압하에서 농축하고, 잔류물을 물과 함께 교반하고, 얻어진 고형물을 수집하고 EtOAc/i- Pr_2O 로 결정화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실산(220) (484 mg, 92%)을 황갈색 고형물로서 수득하였다: mp 246-247°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 13.3 (br s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.02 (d, J= 1.1 Hz, 1 H), 8.37 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J= 8.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.72-4.62 (m, 2 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.20 (dd, J= 11.2, 2.6 Hz, 1 H), 4.17-4.09 (m, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$) C, H, N.

DMF(1 방울)를 함유한 CH_2Cl_2 (15 ml) 중 화합물(220)(410 mg, 1.02 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.27 ml, 3.10 mmol)로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 벤젠과 함께 공비혼합하였다. 얻어진 산 클로라이드를 아세톤(5 ml)에 용해시키고, 0°C에서 수(1 ml) 중 NaN_3 (300 mg, 4.6 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 분 동안 교반하고, 침전물을 수집하고, 건조하고, 환류하, 톨루엔(15 ml)에서 1.5 시간 동안 교반하였다. t-BuOH(1.0 ml, 10 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 환류하에서 5 분 동안 가열한 후 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, CH_2Cl_2 /헥산으로 결정화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르바메이트(221) (347 mg, 72%)를 오렌지색 고형물로서 수득하였다: mp 219-220°C; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9.93 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.71 (d, J= 1.9 Hz, 1 H), 8.19 (d, J= 9.2 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J= 9.2, 2.0 Hz, 1 H), 4.65-4.42 (m, 3 H), 4.17 (dd, J= 11.3, 2.8 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J= 11.3, 5.2 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

디옥산(5 ml) 중 화합물(221)(218 mg, 0.46 mmol)의 현탁액을 실온에서 물 (1 mL) 및 MeOH (9 mL) 중 Cs_2CO_3 (0.33 g, 1.0 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, AcOH(0.15 ml)로 처리하고, 물로 희석시켰다. 침전물을 수집하고, CH_2Cl_2 /헥산으로 결정화시켜 1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르바메이트(222) (164 mg, 94%)를 적색 고형물로서 수득하였다: mp 162-163°C(분해); ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 9.57 (s, 1 H), 8.46 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 7.65-7.57 (m, 2 H), 6.09 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 4.19-4.10 (m, 1 H), 3.88 (dd, J= 10.9, 3.7 Hz, 1 H), 3.81-3.63 (m, 3 H), 1.50 (s, 9 H). 원소분석. ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$) C, H, N.

DMA(1.5 ml) 중 화합물(222)(75 mg, 0.20 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드로클로라이드(73 mg, 0.26 mmol), EDCI(152 mg, 0.79 mmol) 및 TsOH(5 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 묽은 수성 NH_3 에 부었다. 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, CH_2Cl_2 (250 ml)에 용해시켰다. 용액을 건조하고, 여과하고, 감압하에서 소량으로 농축한 후, $i\text{-Pr}_2\text{O}$ 로 희석시켜 1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르바메이트(223)(91 mg, 75%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp (THF/ CH_2Cl_2 /헥산) $>250^\circ\text{C}$; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.67 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.69 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J=9.2, 2.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.90 (t, $J=10.2$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J=10.9, 2.4$ Hz, 1 H), 4.58-4.51 (m, 1 H), 4.16-4.03 (m, 4 H), 2.66 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H), 1.53 (s, 9 H). 원소분석: $(\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6)$ C, H, N.

TFA(3 ml) 중 화합물(23)(72 mg, 0.12 mmol)의 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 얻어진 용액을 30°C 미만, 감압하에서 건조상태로 증발시켰다. 잔류물을 실온에서 30 분 동안 묽은 수성 NH_3 에서 교반하고, 얻어진 염기를 수집하고, 물로 세척하고, 건조하였다. 이를 DMF(0.2 ml)에 용해시키고, 용액을 과량의 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 여과하여 맑게 한 후, 냉동시켜 화합물(10)(54 mg, 90)을 적색 고형물로서 수득하였다: mp $>300^\circ\text{C}$; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 11.62 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.11 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 6.12 (s, 2 H), 4.83 (dd, $J=10.8, 9.4$ Hz, 1 H), 4.62 (dd, $J=11.0, 2.2$ Hz, 1 H), 4.50-4.42 (m, 1 H), 4.13-3.97 (m, 4H), 2.66 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석: $(\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O})$ C, H.

실시예 50: 2-[[1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐]아미노에틸 디히드로겐 포스페이트(34) (반응식 0). 테트라졸(CH_3CN 중 3 중량% 용액, 32 ml, 11.0 mmol) 및 디-3차-부틸 N,N-디이소프로필포스포라미드(95%, 2.73 ml, 8.2 mmol)를 THF(20 ml) 중 벤질 N-2-히드록시에틸카르바메이트(224)(1.07 g, 5.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각하고, H_2O_2 (70% 수성, 1.0 ml, 24 mmol)을 첨가하였다. 15 분후에, 냉각욕을 제거하고 혼합물을 추가 6 시간 동안 교반한 후, 수성 Na_2SO_3 (10%, 50 mL)를 수욕 냉각과 함께 첨가하였다. 25 분 후에 유기 용매를 감압하에서 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 벤질 2-[[디(3차-부톡시)포스포릴]옥시]에틸카르바메이트(225)(1.36 g, 64%)를 무색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR [CDCl_3] δ 7.37-7.28 (m, 5 H), 5.43 (br s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.07-4.00 (m, 2 H), 3.46 (q, $J=5.1$ Hz, 2 H), 1.47 (s, 18 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{P}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 388.1889, 실험치 388.1889.

MeOH(30 ml) 중 화합물(225)(1.17 g, 3.02 mmol)의 용액을 50 psi에서 2.5 시간 동안 수소첨가시켰다. 혼합물을 MeOH로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 용액을 한번 더 여과한 후 증발시켜 2-아미노에틸 디(3차-부틸)포스페이트(226)(604 mg, 79%)를 무색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR [CDCl_3] δ 4.01-3.94 (m, 2 H), 2.96-2.90 (m, 2 H), 1.58 (br s, 2 H), 1.49 (s, 18 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{P}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 254.1521, 실험치 254.1519.

THF(2 ml) 중 아민(226)(203 mg, 0.80 mmol) 및 Et_3N (0.11 ml, 0.80 mmol)의 용액을 THF(8 ml) 중 화합물(116)(306 mg, 0.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5 분 후에, 냉각욕을 제거하고, 10 분 후에 Cs_2CO_3 (0.44 g, 1.3 mmol) 및 MeOH(4 mL)을 첨가하였다. 추가 25 분후에 혼합물을 물로 희석시키고, CH_2Cl_2 ($\times 3$)으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조하고 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:1 이후 2:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 디(3차-부틸) 2-[[1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일]술포닐]아미노에틸 포스페이트(227) (351 mg, 91%)를 적색-오렌지색 폼으로서 수득하였다: ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 8.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1

H), 7.95 (br s, 1 H), 7.79 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 2 H), 3.83-3.72 (m, 4 H), 2.99 (t, J= 6.0 Hz, 2 H), 1.35 (s, 18 H). HRMS (FAB) $C_{23}H_{33}^{35}ClN_3O_8PS$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 577.1415, 실험치 577.1412.

DMA(1.5 ml) 중 화합물(227)(77 mg, 0.13 mmol), 5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르복실산 (44 mg, 0.17 mmol), EDCI (102 mg, 0.52 mmol), 및 TsOH (5 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 얼음-냉각 수성 $NaHCO_3$ 를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc($\times 2$)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수($\times 2$)로 세척하고, 건조하고, 용액을 실리카 상에서 증발시켰다. EtOAc/원유 에테르(3:2 이후 4:1 이후 EtOAc 단독)로 용리하면서 크로마토그래피하여 디(3차-부틸) 2-[(1-(클로로메틸)-5-니트로-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일)술포닐]아미노에틸 포스페이트 (228) (71 mg, 66%)를 황색 고형물로서 수득하였다. 샘플을 CH_2Cl_2 로 분쇄하였다:

mp 231-236 $^{\circ}C$ (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.60 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.87 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.44 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.01 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 2.1 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.96-4.90 (m, 1 H), 4.68-4.59 (m, 2 H), 4.18-4.07 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.87-3.82 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.10-3.04 (m, 2 H), 1.36 (s, 18 H). 원소분석. ($C_{35}H_{44}ClN_4O_{12}PS$) C, H, N.

TFA(0.06 ml, 0.7 mmol)를 CH_2Cl_2 (10 ml) 중 화합물(228)(60 mg, 0.074 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 16 시간 동안 정치하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 다시 용해시키고, 한번 더 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/MeOH로 분쇄하여 화합물(34)(45 mg, 87%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp 228-233 $^{\circ}C$ (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.60 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.87 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 2.2 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 2 H), 4.17-4.06 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.82-3.78 (m, 2 H), 3.04 (br s, 2 H). 원소분석. ($C_{27}H_{28}ClN_4O_{12}PS$) C, H, N.

실시예 51: 2-[(1-(클로로메틸)-5-니트로-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일)술포닐]아미노에틸 디히드로젠 포스페이트 트리플루오로아세테이트(36) (반응식 O). DMA(3 ml) 중 화합물(227)(351 mg, 0.61 mmol), 5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르복실산 히드록로라이드(225 mg, 0.79 mmol), EDCI (466 mg, 2.4 mmol) 및 TsOH (21 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반한 후, 0 $^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 얼음-냉각 수성 $NaHCO_3$ 를 첨가하고, 얻어진 침전물을 여과하고, 수성 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하고, 건조하였다. 아세톤으로 분쇄하고 디(3차-부틸) 2-[(1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-일)술포닐]아미노에틸 포스페이트 (229) (433 mg, 88%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp 220-225 $^{\circ}C$ (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.73 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.87 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 8.45 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.73 (dd, J= 11.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.68-4.62 (m, 1 H), 4.19-4.11 (m, 2 H), 4.07 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.87-3.80 (m, 2 H), 3.08-3.03 (m, 2 H), 2.66 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H), 1.36 (s, 18 H). 원소분석. ($C_{36}H_{47}ClN_5O_{10}PS \cdot \frac{1}{2}H_2O$) C, H, N.

TFA(0.41 ml, 5.4 mmol)를 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물(229)(433 mg, 0.54 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 에 다시 용해시키고, 한번 더 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 화합물(36)(417 mg, 96%)를 황색 고형물로서 수득하였다: mp 171-174 $^{\circ}C$ (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.77 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.45 (v br s, 1 H), 8.40 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J= 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 6.93 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.98-4.90 (m, 1 H), 4.77-4.66 (m, 1 H), 4.64-4.56 (m, 1 H), 4.30 (t, J= 5.1 Hz, 2 H), 4.17-4.06 (m, 2 H), 3.85-3.76 (m, 2 H), 3.55-3.50 (m, 2 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.83 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{28}H_{31}ClN_5O_{10}PS \cdot TFA$) C, H, N.

실시예 52: 2-[(2-[7-(아미노술포닐)-1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르보닐]인돌-5-일)옥시]에틸 디히드로젠 포스페이트 (29) (반응식 P). 벤질 알코올(12 ml) 중 에틸 5-(2-히드록시에틸)인돌-2-카르복실레이트 (230) (1.22 g, 4.9 mmol) 및 디부틸주석 옥사이드 (0.12 g, 0.49 mmol)의 혼합물을 110 $^{\circ}C$ 에서 2 시간 동안

가열하였다. 벤질 알코올을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:2)로 용리하면서 크로마토그래피하여 벤질 5-(2-히드록시에틸)인돌-2-카르복실레이트(231)(1.34 g, 88%)를 백색 고형물로서 수득하였다: mp (PhH) 107-108°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.74 (s, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.44-7.33 (m, 4 H), 7.12-7.09 (m, 2 H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 4.81 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.73 (q, J = 5.2 Hz, 2 H). 원소분석: (C₁₈H₁₇NO₄· $\frac{1}{4}$ PhH) C, H, N.

테트라졸(CH₃CN 중 3중량% 용액, 10.2 mL, 3.5 mmol) 및 디-3차-부틸 N,N-디이소프로필포스포라미디트(95%, 0.86 mL, 2.6 mmol)를 THF(10 mL) 중 화합물(231)(432 mg, 1.73 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, H₂O₂ (35% 수성, 0.63 mL, 7.6 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후에, 냉각을 제거하고, 혼합물을 추가 15 분 동안 교반한 후, 수성 Na₂SO₃ (10%, 20 mL)를 첨가하였다. 15 분 후에, 유기 용매를 감압하에서 제거하고, 수성 잔류물을 EtOAc(\times 2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 미정제 벤질 5-(2-{[디(3차-부톡시)포스포릴]옥시}에톡시)인돌-2-카르복실레이트(630 mg)를 수득하였다. 이러한 생성물을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 50 psi에서 2 시간 동안 Pd/C(5%, 170 mg)으로 수소첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 추출하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 이러한 용액을 수성 NaHCO₃(\times 2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 0°C로 냉각시키고, 얼음-냉각 수성 HCl(1N)로 산성화시켰다. 침전된 고형물을 여과하고, 건조하고, EtOAc로 분쇄하여 벤질 5-(2-{[디(3차-부톡시)포스포릴]옥시}에톡시)인돌-2-카르복실산(232)(278 mg, 화합물(231)로부터 49%)을 백색 고형물로서 수득하였다: mp 197-201°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 12.5 (v br s, 1H), 11.59 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.20-4.12 (m, 4 H), 1.42 (s, 18 H). 원소분석: (C₁₉H₂₈N₇O₇P) C, H, N.

DMA(2.5 mL) 중 화합물(117) (145 mg, 0.42 mmol), 화합물(232) (210 mg, 0.50 mmol), EDCI (325 mg, 1.7 mmol) 및 TsOH (15 mg, 0.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 얼음-냉각 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(\times 4)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조하였다. EtOAc 용액을 실리카 상에서 증발시켰다. EtOAc로 용리하면서 크로마토그래피한 후 EtOAc로 분쇄하여 2-[(2-{[7-(아미노술폰)닐]-1-(클로로메틸)-5-니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-3-카르보닐]-1H-인돌-5-일}옥시)에틸 디(3차-부틸)포스페이트(233) (247 mg, 79%)를 황색 분말로서 수득하였다: mp 133°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.76 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.02-4.94 (m, 1 H), 4.73 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 4.24-4.11 (m, 6 H), 1.44 (s, 18 H). 원소분석: (C₃₂H₃₈ClN₄O₁₀PS·DMA) C, H, N.

TFA(0.23 mL, 3.0 mmol)를 CH₂Cl₂ (35 mL) 중 화합물(218 mg, 0.30 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂에 다시 용해시키고, 한번 더 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 화합물(29)(161 mg, 87%)을 황색 분말로서 수득하였다: mp 207-211°C; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.75 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 5.01-4.95 (m, 1 H), 4.73 (dd, J = 10.9, 2.5 Hz, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 4.20-4.11 (m, 6 H). 원소분석: (C₂₄H₂₂ClN₄O₁₀PS· $\frac{1}{2}$ H₂O) C, H, N.

실시에 53: 7-아세틸-5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (53) (반응식 Q). PtO₂(25 mg)을 지닌 THF(15 mL) 중 화합물(12)(24 mg, 0.045 mmol)의 용액을 50 psi에서 20 분 동안 수소첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc/MeOH(4:1)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하고, 미정제 생성물을 EtOAc로 분쇄하여 화합물(53)(7 mg, 31%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 220-224°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 11.56 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 4.75 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1 H),

4.51 (dd, J=10.9, 1.9 Hz, 1 H), 4.19-4.13 (m, 1 H), 4.07 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.97 (dd, J=10.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.81-3.75 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.65 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). HRMS (FAB) $C_{28}H_{30}^{35}ClN_4O_3$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 505.2006, 실험치 505.1999.

실시예 54: 메틸 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복실레이트(54) (반응식 Q). 화합물(14)(유리 염기로서)을 실시예 53(50 psi에서 45분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(54)(82%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 225-230°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.57 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.80 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J= 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.40 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.34 (s, 2 H), 4.75 (dd, J=10.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J=10.9, 1.8 Hz, 1 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.78 (dd, J= 11.0, 7.9 Hz, 1 H), 2.65 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.23 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{28}H_{29}ClN_4O_4$) C, H, N.

실시예 55: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르복사미드 (55) (반응식 Q). 화합물(16)(유리 염기로서)을 실시예 53(50 psi에서 45분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(55)(70%)을 녹색 고형물로서 수득하였다: mp 232-236°C (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.55 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.90 (dd, J= 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 7.78 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.39 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.17 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.11 (s, 2 H), 4.75 (dd, J= 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J= 10.9, 1.8 Hz, 1 H), 4.18-4.12 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J=10.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J=11.0, 7.9 Hz, 1 H), 2.65 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{27}H_{28}ClN_5O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$) C, H, N.

실시예 56: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-카르보나이트릴 (56) (반응식 Q). 화합물(22)(유리 염기로서)을 실시예 56(50 psi에서 45분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(56)(48%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 250-255°C (분해); 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.57 (d, J= 1.5 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.89 (d, J= 8.7 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.64 (dd, J= 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.91 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.40 (s, 2 H), 4.75 (dd, J=10.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J=10.9, 1.8 Hz, 1 H), 4.20-4.14 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.96 (dd, J= 11.0, 3.1 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=11.0, 7.6 Hz, 1 H), 2.65 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). HRMS (FAB) $C_{27}H_{27}^{35}ClN_5O_2$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 488.1853, 실험치 488.1847.

실시예 57: 5-아미노-1-(클로로메틸)-7-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (57) (반응식 Q). 화합물(23)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(57)(42%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 266-268°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.42 (s, 1 H), 8.69 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 7.96 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J= 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.08 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.40 (s, 2 H), 4.71 (dd, J=10.9, 9.0 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J= 11.0, 1.8 Hz, 1 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.97 (dd, J= 11.0, 3.2 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (dd, J= 11.0, 7.6 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H). 원소분석. ($C_{26}H_{26}ClN_3O_6S$) C, H, N.

실시예 58: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐)-7-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (58) (반응식 Q). 화합물(24)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(58)(81%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp (iPr₂O/THF) 280-285°C; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 11.57 (s, 1 H), 8.70 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.85-7.79 (m, 2 H), 7.40 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 1.7 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.40 (s, 2 H), 4.77 (dd, J= 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J=10.9, 1.8 Hz, 1 H), 4.24-4.16 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J= 11.0, 3.0 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J= 11.0, 7.5 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.65 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석. ($C_{27}H_{29}ClN_4O_4S$) C, H, N, Cl.

실시예 59: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (59) (반응식 Q). 화합물(25)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(59)(65%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 240-245°C (분해); ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.40 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.21 (s, 2 H), 4.70 (dd, $J = 10.9, 9.0$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 11.0, 1.8$ Hz, 1 H), 4.16-4.09 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.76 (dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 1 H). 원소분석. ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$) C, H, N.

실시예 60: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (60) (반응식 Q). 화합물(26)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(60)(43%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 260-266°C (분해); ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.56 (s, 1 H), 8.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.91 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 6.22 (s, 2 H), 4.77 (dd, $J = 10.8, 9.1$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz, 1 H), 4.22-4.14 (m, 1 H), 4.06 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.99 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 7.7$ Hz, 1 H), 2.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). HRMS (FAB) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}^{35}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 542.1629, 실험치 542.1625.

실시예 61: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-메틸-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (61) (반응식 Q). 화합물(32)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(61)(83%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 260-265°C (분해); ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.57 (s, 1 H), 8.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.92 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 6.31 (s, 2B), 4.76 (dd, $J = 10.8, 9.1$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1 H), 4.21-4.15, (m, 1 H), 4.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.00 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1 H), 3.81 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1 H), 2.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.45 (br d, $J = 4.2$ Hz, 3 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석. ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{EtOAc}$) C, H, N.

실시예 62: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-N-(2-히드록시에틸)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌-7-술폰아미드 (62) (반응식 Q). 화합물(35)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(62)(74%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp 225-230°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 2 H), 4.76 (dd, $J = 10.8, 9.0$ Hz, 1 H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.54 (dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz, 1 H), 4.22-4.13 (m, 1 H), 4.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.00 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1 H), 3.81 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1 H), 3.39 (q, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.84 (q, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 6 H). 원소분석. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 63: 5-아미노-1-(클로로메틸)-8-(메틸술포닐)-3-(5,6,7-트리메톡시인돌-2-카르보닐)-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 (63) (반응식 Q). 화합물(46)(유리 염기로서)을 실시예 53(45 psi에서 90분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(63)(84%)을 황색 고형물로서 수득하였다: mp ($i\text{Pr}_2\text{O}/\text{THF}$) 165-170°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.66 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.26 (s, 2 H), 4.71 (dd, $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 11.0, 1.6$ Hz, 1 H), 4.24-4.17 (m, 1 H), 4.00 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.74 (dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H). 원소분석. ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

실시예 64: 5-아미노-1-(클로로메틸)-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]인돌-2-카르보닐}-8-(메틸술포닐)-1,2-디히드로-3H 벤조[e]인돌 (64) (반응식 Q). 화합물(47)(유리 염기로서)을 실시예 53(50 psi에서 60분)에 기술된 바와 같이 수소첨가하여 화합물(64)을 옅은 황색 고형물로서 수득하였다: mp ($i\text{-Pr}_2\text{O}/\text{THF}$) 235-240°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ

11.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, = 8.9 Hz, 1 H), 8.26 (d, J= 1.8 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.67 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J= 8.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, J= 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 1.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J= 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.26 (s, 2 H), 4.76 (dd, J= 10.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J= 10.9, 1.6 Hz, 1 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 4.06 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=11.0, 3.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.1, 7.8Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.65 (t, J= 5.9 Hz, 2 H), 2.23 (s, 6 H).
 원소분석. (C₂₇H₂₉ClN₄O₄S·½H₂O) C, H, N.

표 3: 표 1의 선택된 화합물의 활성도

하기 표는 부류로서 본 발명의 화학식 (I)의 화합물이 저산소 세포에 대해 선택적 독성을 갖으며, 이들 모두는 실질적으로 증식 IC₅₀ 검정(HCR≥3)에서 세포주(SKOV3 및 HT29) 중 하나 또는 둘 모두에 대한 저산소증에 대해 일부 선택성을 나타내며, 200 배를 초과하는 선택성을 갖음을 나타내고 있다. 클론원성 검정법에서 평가된 선택된 화합물은 또한 상당한 저산소 선택성을 나타내고 있다. 일반적으로, 대부분의 선택 화합물은 7-SO₂NHR 또는 7-CONHR 치환기를 갖는 화합물이다. 이들 화합물의 높은 효능과 함께 이러한 활성은 저산소-선택성 세포독성으로서 유용성을 가짐을 제시한다. 하기 표는 또한, 화학식 (I)의 화합물이 공지된 화합물 R1 및 R2 보다 저산소 세포에 대해 더욱 선택적인 독성을 나타내며, 여기서, 니트로-1,2-디히드로-3H-벤조[e]인돌 구조는 위치 6 내지 9에서 치환기를 수반하지 않는다. 이들 기준 화합물 모두는 본 검정에서 HCRs≤3을 나타낸다.

	W ^a , Y ^a = H 및 X ^a	Z ^a	E(1) ^b (mV)	IC ₅₀ 평균 (μM) ^c				클론원성 C ₁₀ (μM) ^d	
				SKOV3 ^e		HT29 ^f		HT29/OK	
				호기성	HCR ^g	호기성	HCR ^g	호기성	HCR ^h
R1 ⁱ	H	A		4.2	2.8	3.4	2.5		
R2 ⁱ	H	B	-512±8	1.4	1.9	0.47	1.1	4.8	2
1	6-NO ₂	A		>20	-	18	<1		
2	6-NO ₂	B	-467±8	4.1	2.9	2.8	2.2		
3	6-COMe	A		0.50	3.4	0.68	2.0		
4	6-COMe	B		0.64	12	0.20	5.2		
5	6-CONH ₂	B	-481±8	50	18	23	43		
6	6-CN	B	-491±8	0.17	1.7	0.12	1.1		
7	6-SO ₂ NH ₂	B	-497±8	3.7	4.6	2.7	2.3		
8	7-NO ₂	A		16	78	14	12	>25	>16.2
9	7-NO ₂	B		1.1	9.3	0.89	9.6		
10	7-NH ₂	B		2.5	2.0	1.8	2.4		
11	7-COMe	A		5.1	19	4.1	5.2	>25	>13.5

12	7-COMe	B		0.64	4.0	0.17	1.5		
13	7-CO ₂ Me	A		1.1	4.0	1.9	3.2		
14	7-CO ₂ Me	B	-429±8	0.44	1.9	0.32	1.2		
15	7-CONH ₂	A		5.8	6.1	7.9	2.8		
16	7-CONH ₂	B	-422±10	3.9	77	4.1	60	>25	>14
17	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	A				5.7	1.7		
18	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	D		4.8	4.7	4.4	4.4		
19	7-CONH(CH ₂) ₂ OH	B		8.9	160	12	490		
20	7-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	A	-427±12	2.0	24	1.5	5.9		
21	7-CN	A		6.4	13	5.3	2.5		
22	7-CN	B	-385±8	0.81	4.2	0.70	1.7		
23	7-SO ₂ Me	A		17	1.9	14	2.0		
24	7-SO ₂ Me	B	-362±8	1.3	11	0.97	4.0		
25	7-SO ₂ NH ₂	A		37	10	43	3.6		
26	7-SO ₂ NH ₂	B	-390±9	6.9	280	4.6	330	>42	>30.9
27	7-SO ₂ NH ₂	E		13	31	2.4	1.8		
30	7-SO ₂ NHOH	B		24	55	24	160		
31	7-SO ₂ NHNH ₂	B		33	160	31	220		
32	7-SO ₂ NHMe	B		2.6	21	2.7	24		
33	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	A		13	5.8				
35	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	B	-392±7	9.2	250	5.5	90	115	74.4
37	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	D		4.7	3.4	4.8	1.3		
38	7-SO ₂ NMe ₂	B		0.50	2.4	1.1	3.6		
39	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ NMe ₂	B	-357±8	0.83	130	0.73	110	6.2	55
41	8-COMe	B		0.20	1.3	0.15	1.1		
42	8-CO ₂ Me	B		0.52	2.4	0.55	1.6		
43	8-CONH ₂	B	-447±9	3.4	34	2.8	22	33	21.2
44	8-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂	A		2.5	16	1.3	2.4		
45	8-CN	B	-419±8	1.2	1.5	1.4	1.4		
46	8-SO ₂ Me	A		11	4.2	14	2.5		
47	8-SO ₂ Me	B	-420±8	1.9	2.7	0.98	1.2		

48	8-SO ₂ NH ₂	A		12	2.6	24	1.9		
49	8-SO ₂ NH ₂	B	-456±8	4.9	21	9	26		
51	9-NO ₂	A		55		34	1.2		
52	9-NO ₂	B	-477±7	1.2	1.5	1.4	1.3		

표 3의 각주

^aW, X, Y, Z는 화학식 (I)의 화합물에 대해 표 1에서 기술된 바와 같다.

^bE(1): 펄스 방사선분해에 의해 결정된 일-전자 환원 전위.

^cIC₅₀: 호기성 조건하에서 4 시간 노출시킨 후에 동일한 96 웰 플레이트에 대한 대조군과 비교하여 50%의 세포 수로 감소시키는 약물 농도.

^dC₁₀: 호기성 조건하에서 4 시간 노출시킨 후에 10%의 대조군에 대한 HT29 클론원의 수를 감소시키는 약물 농도.

^eSKOV3: 인간 난소 암종 세포주.

^fHT29: 인간 결장암 세포주.

^gHCR: 저산소 세포독성을 = IC₅₀(호기성)/ IC₅₀(저산소).

^hHCR: 저산소 세포독성을 = C₁₀(호기성)/ C₁₀(저산소).

ⁱ기준 화합물 R1 및 R2(Denny et al., PCT 국제출원 WO 98/11101 A2호, 1998): 하기 구조를 갖음.

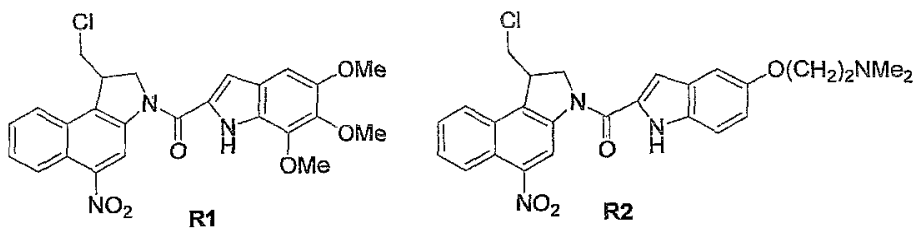


표 4: 표 2의 화합물의 활성도

하기 표는 한 부류로서 본 발명의 화학식 (II)의 화합물이 세포 증식 검정 모두에서 낮은 나노몰 범위의 IC₅₀을 갖는 강력한 세포독소임을 나타내고 있다. 하기 표는 또한 화학식 (II)의 화합물이 저산소 세포에 대한 현저한 선택적 독성을 가지지 않음을 나타내고 있다(모든 화합물에 대해 HCR ≤ 3).

	W ^a , Y ^a = H 및 X ^a	Z ^a	IC ₅₀ 평균 (nM) ^b			
			SKOV3 ^c		HT29 ^d	
			호기	HCR ^e	호기	HCR ^e
53	7-COMe	B	11	1.4	7.6	1.5
54	7-CO ₂ Me	B	7.7	0.91	8.6	1.7
55	7-CONH ₂	B	13	1.0	61	1.4
56	7-CN	B	13	1.1	17	2.0
57	7-SO ₂ Me	A	32	1.2	32	0.86
58	7-SO ₂ Me	B	14	1.7	11	1.6
59	7-SO ₂ NH ₂	A	41	1.3	86	1.1
60	7-SO ₂ NH ₂	B	23	1.4	35	1.8
61	7-SO ₂ NHMe	B	20	1.8	24	1.2
62	7-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	B	34	1.1	94	1.0
63	8-SO ₂ Me	A	19	1.4	25	1.0
64	8-SO ₂ Me	B	18	1.5	29	1.9

표 4의 각주

^aW, X, Y, Z는 화학식 (II)의 화합물에 대해 표 2에서 기술된 바와 같다.

^bIC₅₀: 호기성 조건하에서 4 시간 노출시킨 후에 동일한 96 웰 플레이트에 대한 대조군과 비교하여 50%의 세포 수로 감소시키는 약물 농도.

^cSKOV3: 인간 난소 암종 세포주.

^dHT29: 인간 결장암 세포주.

^eHCR: 저산소 세포독성을 = IC₅₀(호기성)/ IC₅₀(저산소).

차트 1 및 표 5: 화학식 (I)의 화합물의 저산소 대사작용

화학식 (I)의 화합물의 대사작용을 CD-1 마우스에서 이중이식으로서 성장된 HT29 종양으로부터 S9 제조물을 사용하여 연구하였다. 하기 차트는 호기성 또는 저산소 조건하에서 포스페이트 완충제(67 mM, pH 7.4, 1 mM의 NADH 함유) 중 37°C에서 2 시간 동안 S9(12 mg/ml 단백질)와 함께 10 µM로 인큐베이션된 화합물(26)에 대한 HPLC 크로마토그램의 대표적인 예를 나타낸 것이다. 이러한 차트는 인증된 표준과 비교하여 동정되는 화합물(60)이 저산소 대사작용의 주된 생성물임을 나타내고 있다. 호기성 조건하에서 화합물(60)은 검출되지 않았다.

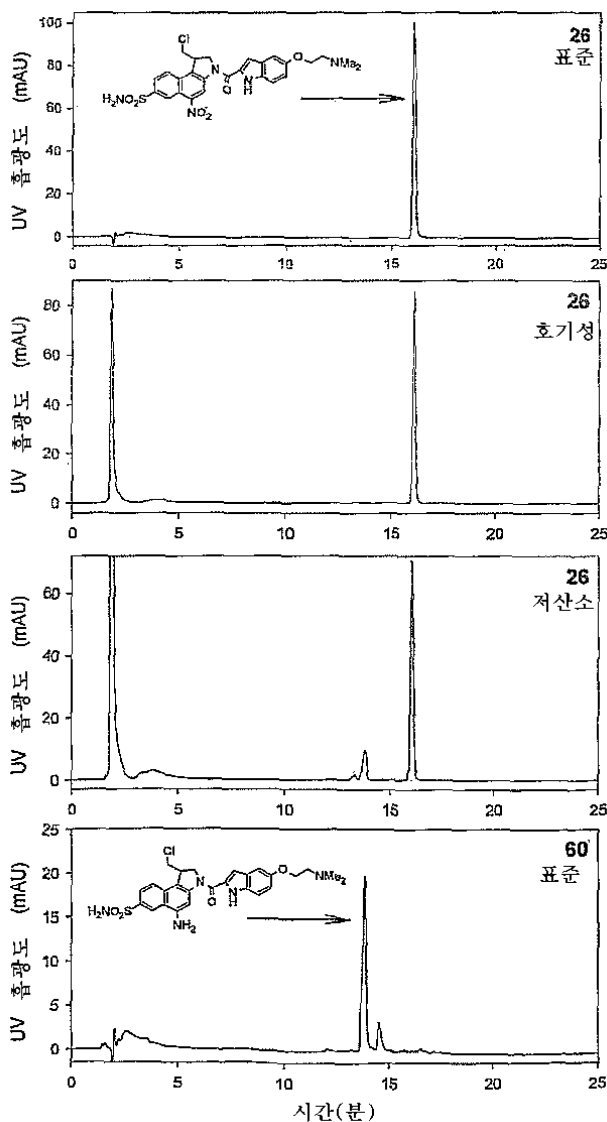


표 5:

하기 표는 화학식 (I)의 화합물로부터 화학식 (II)의 화합물의 형성 속도를 나타낸 것이며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 저산소 조건하에서 포스페이트 완충제(67 mM, pH 7.4, 1 mM의 NADH 함유) 중 37℃에서 2 시간 동안 S9(12 mg/ml 단백질)와 함께 10 μM로 인큐베이션되었다. 하기 표는 저산소 증양이 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물로 대사작용할 수 있으며, 화학식 (II)의 화합물의 형성 속도가 X 치환기의 특징에 따르는 것으로 나타남을 나타내고 있다.

No ^a	X ^b	HCR ^c	No ^d	k ^e (μM/h)
R2	H	1.1	R3	0.49
22	7-CN	1.7	56	1.27
16	7-CONH ₂	60	55	1.48
26	7-SO ₂ NH ₂	330	60	2.79

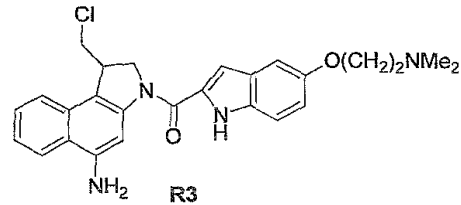


표 5의 각주

a: 화학식 (I)의 화합물(또는 표 3에서와 같은 화합물 R2).

^bX: 표 1에서 정의된 바와 같은 치환기.

^cHCR: 표 3에서 정의된 바와 같은, HT29 세포주에 대한 저산소 세포독성 비율.

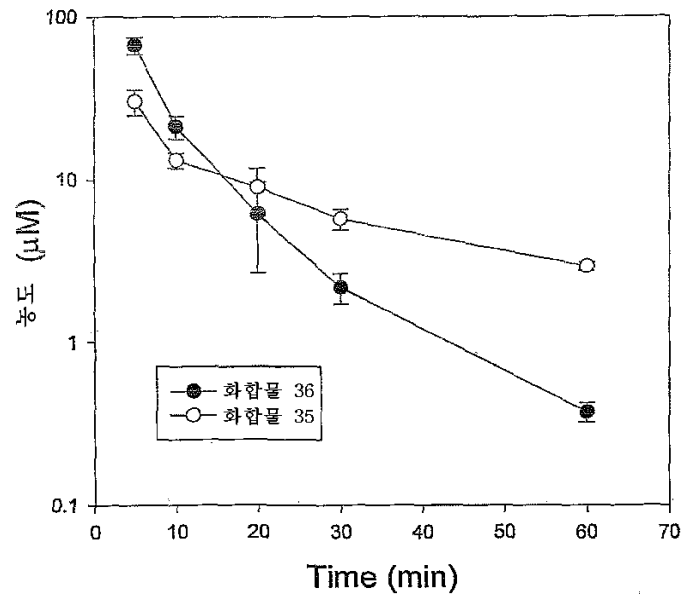
d: 저산소 대사작용에 의해 생산된 화학식 (II)의 화합물(또는 상기 구조의 화합물 R3). 인증된 표준과 비교하여 동일성을 확인함.

e: 화학식 (II)의 화합물의 형성 속도.

차트 2 및 표 6: 마우스에서 포스페이트 (36)의 약물동력학 성질

하기 차트는 화학식 (I)의 고도의 수용성 포스페이트의 대표적인 예인 화합물(36)이 상응하는 알코올(본 실시예에서, 화합물(35))로 가수분해된 후, 웰-허용 용량(42.1 μmol/kg; 정맥 투여 후 최대 허용 용량은 100 μmol/kg임)로 CD-1 마우스(nu/+ 이형 접합체)에 정맥 투여함을 나타낸 것이다. 화합물(36)은 2 당량의 NaHCO₃를 함유하고, pH 7.5(본 배양에서 수용성 제한 25 mM)인 포스페이트 완충된 살린에 주사용으로 제형화되었다. 화합물을 메탄올로 단백질을 침전시킨 후, LC/MS/MS(트리플 쿼드로폴 질량 분광기)를 이용하여 혈장에서 검정하였다.

CD-1 누드 마우스에서 화합물(36)의 혈장 약물동력학



화합물(36) 및 (35)에 대한 비구분된 혈장 약물동력학 인자는 하기 표에 나타내었다. 데이터는 화합물(36)으로부터 유도된 화합물(35)가 중간정도 길이의 말단 반감기(43 분) 및 대략 700 μM .분의 AUC를 갖는 유리한 약물동력학 성질을 나타낸다. AUC 값은 시험관내 저산소 중양 세포를 사멸시키는데 요구되는 것보다 컸다(예르 들어, 저산소 조건하에서 HT29의 90% 사멸에 대한 AUC는 표 3에서 화합물(35)에 대해 클론원성 검정으로부터 370 μM .분으로 예상된다).

표 6. 화합물(36) 및 이의 대사산물(35)의 혈장 약물동력학 인자

인자 ^a	36		35	
	평균	SEM	평균	SEM
AUC (μM 분)	1208 ^b	143	701	68
$T_{1/2}$ (분)	27	0.9	43	2.0
V_d (L/kg)	1.4	0.2	3.8	0.4
Cl (L/kg 분)	0.036	0.005	0.061	0.006

표 6의 각주

^a유도된 약물동력학 인자: AUC: 농도-시간 곡선의 면적, $T_{1/2}$: 말단 반감기, V_d : 말단 상을 기초로 한 분포의 용적, Cl: 간극.

^b값은 1군 당 3마리의 마우스에 대한 것이다.

부록: 표 1 및 표 2의 신규한 화합물에 대한 연소 분석

번호	실험치				이론치			
	C	H	N	기타	C	H	N	기타
1	55.60	4.02	10.44		55.51	3.91	10.36	
2	51.87	4.74	11.69		51.92	4.69	11.65	
3	59.48	4.35	7.50		59.29	4.57	7.68	
4	61.80	5.10	10.49	6.65 (Cl)	61.86	5.09	10.47	6.65 (Cl)
5	60.30	4.86	12.91	6.67 (Cl)	60.50	4.89	13.07	6.61 (Cl)
6	62.09	4.71	13.12		62.09	4.69	13.41	
7	54.39	4.60	12.12	6.37 (Cl)	54.59	4.58	12.24	6.20 (Cl)
8	55.76	4.17	10.29		55.51	3.91	10.36	
9	54.26	4.54	11.92		54.37	4.39	12.19	
10	58.14	5.00	12.50		58.37	5.46	13.09	
11	60.35	4.47	7.52		60.28	4.50	7.81	
12	60.88	5.17	10.16	5.75 (Cl)	60.82	5.24	10.13	6.40 (Cl)
13	58.30	4.23	7.38		58.54	4.37	7.59	
14	56.23	4.75	9.31		56.38	4.90	9.40	
15	58.07	4.36	9.89		57.94	4.30	10.40	
16	54.87	4.79	11.86		54.92	4.95	11.86	
17	57.46	4.94	9.58		57.69	4.67	9.61	
18	61.13	4.78	8.18		61.24	4.74	8.24	
19	56.20	5.11	10.97	11.49 (Cl)	56.50	5.07	11.36	11.50 (Cl)
20	55.62	5.15	10.77		55.73	5.14	10.83	
21	59.94	3.83	10.71		59.94	4.06	10.76	
22	57.57	4.39	12.24		57.56	4.65	12.43	
23	53.57	4.46	7.30		53.56	4.32	7.21	
24	53.35	4.66	8.97		53.38	4.65	9.22	
25	52.00	4.28	9.35		52.22	4.03	9.74	
26	50.63	4.83	11.25		50.57	4.57	11.34	
27	52.62	3.92	8.10		52.43	4.02	7.98	

28	52.65	4.26	9.90		52.40	3.98	10.19	
29	45.48	3.87	8.84		45.47	3.66	8.84	
30	48.72	4.55	10.35		48.60	4.55	10.90	
32	50.94	4.51	10.74		50.98	4.68	11.01	
33	52.55	4.47	9.21		52.39	4.40	9.05	
34	46.45	4.09	7.82		46.39	4.04	8.02	
36	44.64	4.20	8.47		44.48	3.98	8.65	
37	55.11	4.63	7.52		54.99	4.43	7.70	
38	52.20	5.15	10.73		52.10	5.00	10.85	
39	47.28	5.13	10.80		47.31	5.16	11.04	
41	60.87	4.90	9.72		60.81	5.29	10.13	
43	51.65	3.90	10.03		51.79	4.42	10.41	
44	55.52	5.21	10.73		55.73	5.14	10.83	
45	62.35	4.67	13.21		62.61	4.67	13.52	
46	54.41	4.31	7.39		54.40	4.21	7.32	
47	53.05	4.51	9.27		53.38	4.65	9.22	
48	52.54	4.42	9.16		52.39	4.40	9.05	
49	53.61	4.67	11.75		53.75	4.68	12.05	
51	55.52	3.90	10.22		55.51	3.91	10.36	
52	52.95	4.57	11.91		52.71	4.59	11.82	
54	64.31	5.70	10.46		64.55	5.61	10.75	
55	63.08	5.70	13.46		62.97	5.68	13.60	
57	57.59	4.81	7.59		57.40	4.82	7.73	
58	59.91	5.60	10.22	6.33 (Cl)	59.93	5.40	10.36	6.55 (Cl)
59	54.93	4.84	9.88		55.10	4.62	10.28	
61	57.24	5.69	11.64		57.18	5.79	11.50	
62	56.65	5.57	11.74		56.51	5.59	11.77	
63	56.78	4.88	7.48		56.46	4.92	7.60	
64	58.93	5.61	10.00		58.96	5.50	10.19	

중간체에 대한 연소 분석

하기는 문헌으로부터 공지된 것이다: 101, 104, 133, 146, 156, 166, 167, 191, 192, 224, 230.

번호	실험치				이론치			
	C	H	N	기타	C	H	N	기타
102	59.59	4.17	10.47		59.44	4.22	10.66	
103	50.98	3.27	13.67		50.74	3.28	13.66	
105	56.10	5.11	4.38	24.66 (Br)	55.92	5.01	4.35	24.80 (Br)
107	68.02	6.15	4.48		68.02	6.34	4.41	
108	57.40	3.65	4.44		57.43	3.53	4.46	
109	57.13	3.54	3.79		57.40	3.68	3.94	
110	57.48	3.44	3.83		57.40	3.68	3.94	
111	50.96	2.75	6.71		50.95	3.02	6.99	
112	51.25	2.86	7.00		50.95	3.02	6.99	
113	43.81	2.16	3.28	17.10 (Cl)	43.71	2.45	3.40	17.20 (Cl)
114	43.85	2.15	3.27	17.27 (Cl)	43.71	2.45	3.40	17.20 (Cl)
115	39.22	1.76	6.13		39.41	1.98	6.13	
116	39.63	1.74	6.16	15.96 (Cl)	39.41	1.98	6.13	15.51 (Cl)
117	45.95	3.80	12.15		45.69	3.54	12.30	
118	43.90	3.49	11.99		43.64	3.38	11.75	
121	46.98	4.19	10.71		46.70	4.18	10.89	
122	48.84	4.38	11.27		48.72	4.36	11.36	
123	41.45	2.62	9.45		41.16	2.53	9.60	
124	48.93	4.66	9.61		48.93	4.56	9.51	
125	41.20	1.99	2.97		40.98	2.29	3.19	
126	55.73	2.76	8.07		55.75	3.02	8.13	
127	50.01	2.15	10.68		50.08	2.36	10.95	
128	54.03	3.27	7.87	9.95 (Cl)	53.87	3.39	7.85	9.94 (Cl)
129	48.23	3.28	9.98	8.48 (Cl)	47.84	2.76	10.46	8.83 (Cl)
131	50.12	3.00	7.54		50.22	2.81	7.81	

132	50.44	2.94	7.76		50.22	2.81	7.81	
134	59.72	4.25	10.76		59.44	4.22	10.67	
135	51.03	2.99	13.45	11.55 (Cl)	50.74	3.28	13.66	11.52 (Cl)
136	59.47	4.25	10.51		59.44	4.22	10.67	
137	50.67	3.56	13.86	11.62 (Cl)	50.74	3.28	13.66	11.52 (Cl)
138	50.86	3.20	13.39	11.83 (Cl)	50.74	3.28	13.66	11.52 (Cl)
140	71.47	5.93	10.16		71.62	6.01	10.44	
141	55.61	4.28	8.08	23.24 (Br)	55.35	4.36	8.07	23.01 (Br)
143	66.00	5.43	7.96		65.70	5.66	8.07	
144	58.74	3.44	14.53	12.13 (Cl)	58.44	3.50	14.61	12.32 (Cl)
145	55.30	4.18	13.49		55.00	3.96	13.75	
147	68.04	6.38	4.64		67.76	6.36	4.65	
148	53.93	4.70	3.59	20.97 (Br)	53.70	4.77	3.68	21.01 (Br)
150	64.21	6.07	3.62		63.91	5.90	3.73	
152	56.37	3.83	8.67	10.98 (Cl)	56.18	4.09	8.73	11.05 (Cl)
153	55.58	3.80	9.10		54.82	3.62	9.14	
154	56.22	5.63	14.69		56.03	5.75	14.52	
155	54.64	4.84	11.67		54.94	4.61	12.01	
157	62.32	5.49	4.92		62.26	5.23	4.84	
158	62.74	5.35	5.15		62.26	5.23	4.84	
159	66.25	4.39			66.03	4.62		
160	57.67	3.79			57.59	4.03		
161	60.00	5.75	4.32		59.79	5.96	4.36	
162	48.05	4.32	3.67		48.01	4.53	3.50	
164	57.94	5.54	3.81		57.64	5.60	3.54	
165	49.63	3.56	8.14	10.45 (Cl)	49.34	3.84	8.22	10.40 (Cl)
168	73.96	5.27			73.67	5.30		
169	72.60	4.60			72.89	4.71		
170	71.55	6.90	5.06		71.56	6.71	4.91	
171	56.37	5.15	3.98		56.06	4.98	3.85	
173	66.80	6.23	3.85		66.76	6.16	3.89	

174	57.61	3.65	3.91		57.40	3.68	3.94	
175	50.94	2.89	6.73		50.95	3.02	6.99	
178	67.50	3.99			67.82	4.38		
179	68.03	6.37	4.57		67.76	6.36	4.65	
180	53.88	4.75	3.69	21.16 (Br)	53.70	4.77	3.69	21.01
182	64.18	6.01	3.61	9.20 (Cl)	63.91	5.90	3.73	9.43 (Cl)
183	54.98	3.73	3.67		54.93	3.52	3.77	
184	49.26	2.73	6.59		49.00	2.90	6.73	
185	49.60	3.06	6.49		49.27	3.22	6.39	
187	54.75	3.87	9.11		54.82	3.62	9.14	
188	57.32	5.46	14.82		57.37	5.62	14.87	
190	56.80	2.39	5.91	34.32 (Br)	56.93	2.61	6.04	34.43 (Br)
193	71.38	6.05	10.34		71.62	6.01	10.44	
194	55.59	4.22	8.06	23.27 (Br)	55.35	4.36	8.07	23.01 (Br)
196	66.65	5.41	8.09		66.57	5.59	8.17	
197	57.99	3.39	14.42		58.45	3.50	14.61	
199	52.28	3.53		12.45 (S)	52.19	3.58		12.66 (S)
200	66.34	4.40			66.03	4.62		
201	57.36	3.99			57.59	4.03		
202	59.49	6.08	4.27		59.79	5.96	4.36	
203	48.06	4.59	3.33		48.01	4.53	3.50	
205	59.23	6.01	3.34		59.11	6.54	3.13	
206	49.60	3.70	8.06		49.34	3.84	8.22	
207	39.45	1.94			39.11	1.98		
208	62.82	4.26	2.90		62.76	4.46	3.17	
209	69.94	5.24	3.22		70.09	5.20	3.14	
210	69.47	4.66	3.47		69.59	4.91	3.25	
211	69.47	6.13	5.55		69.30	6.02	5.57	
212	60.19	5.11	4.73		59.90	5.03	4.82	
214	66.81	5.86	4.95		66.60	5.76	4.85	
215	60.74	4.19	4.98		60.79	4.22	4.89	

216	44.92	3.16	6.76		44.84	3.26	6.97	
217	41.16	2.64	9.26		41.15	2.53	9.60	
218	41.53	2.64	9.38		41.15	2.53	9.60	
220	47.86	2.62	6.84		47.72	2.50	6.96	
221	50.81	4.10	8.83		50.70	4.04	8.87	
222	57.46	5.34	11.16		57.22	5.34	11.12	
223	60.84	5.64	11.40		61.23	5.64	11.52	
228	51.60	5.42	6.80		51.82	5.47	6.91	
229	52.95	5.91	8.48		52.91	5.92	8.57	
231	70.51	5.62	3.91		70.79	5.64	4.23	
232	55.43	6.85	3.41		55.20	6.83	3.39	
233	52.19	5.94	8.59		52.46	5.75	8.50	

전술된 설명 참고문헌이 시약, 또는 이의 공지된 당량을 갖는 정수로 이루어져 있는 경우, 이의 당량은 본원에서 개개로 설명되는 것처럼 도입된다.

본 발명이 특정 구체에 및 실시예와 관련하여 기술되지만, 추가 개질 및 변형은 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 구체에 및 실시예로 이루어질 수 있다는 것은 자명할 것이다.

도면

도면1

