



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월22일 10-0697732 2007년03월14일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7010212	(65) 공개번호	10-2001-0102085
(22) 출원일자	2001년08월11일	(43) 공개일자	2001년11월15일
심사청구일자	2005년02월11일		
번역문 제출일자	2001년08월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/003476	(87) 국제공개번호	WO 2000/47583
국제출원일자	2000년02월11일	국제공개일자	2000년08월17일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	60/119,834	1999년02월12일	미국(US)
	09/500,849	2000년02월10일	미국(US)

(73) 특허권자

세파론, 인코포레이티드  
미국 19355 펜실바니아주 프레이저 피.오. 박스 4011 무어스 로드 41

(72) 발명자

허드킨스,로버트,엘.  
미국19425펜실바니아주체스터스프링스새들브룩씨클430에스.

레디,단두  
미국19355펜실바니아주멜버른에이에스에이치-319킹로드1086

싱,재스버



식중,  
 $A_1, A_2, B_1$  및  $B_2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 산소이고;  
 $R^2$ 는 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬, -OH, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 또는  $-O(CH_2)_pOR^{10}$ 이고;  
 $R^3$ 은 수소, 할로젠, OH,  $-OR^9$ ,  $-CH_2OR^{10}$ ,  $-C(=O)R^2$ , 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고, 여기서 알킬기는 비치환되거나 탄소수 2 내지 8의 알킬옥시-알콕시로 치환되고;  
 $R^5$ 는 수소 또는  $-OR^9$ 이고;  
 $R^9$ 는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;  
 $R^{10}$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;  
 $p$ 는 1 내지 4이고;  
 $R^{18}$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;  
 $X$ 는 수소; 에틸아미노카르보닐; 옥시라닐메틸; 비치환되거나 옥소 또는 시아노로 치환된 시클로프로필메틸; 히드록실로 치환된 시클로부틸메틸; 테트라히드로피라닐메틸; 또는 메톡시카르보닐티아졸리디닐에틸이고;  
 $Y$ 는 수소, 비치환되거나 메틸, 옥소, 히드록실, 4-플루오로페닐, 티에닐, 히드록시메틸, 3-클로로프로필, 메틸렌, tert-부틸카르보닐옥시메틸, 아세틸옥시메틸, 비닐, 클로로메틸, 1,2-디히드록시에틸, t-부틸메틸카르보닐메틸, 에톡시,  $CH_3O-(CH_2)_2O-CH_2O-CH_2-$  (메톡시에톡시메톡시메틸), 에틸아미노카르보닐옥시메틸,  $CH_3O-(CH_2)_2O-$ 로 치환된 테트라히드로푸라닐, 비치환되거나 히드록실, 메틸 또는 옥소로 치환된 테트로히드로피라닐, 벤질, 메틸, 에틸 또는 아세틸로 치환된 4-히드록시피페리디닐, 시클로프로필메틸, 2-에톡시카르보닐-3-옥소시클로펜타닐, 1-히드록시-2-모르폴리노메틸 시클로펜타닐, 1-히드록시시클로헥실, 시클로펜틸, 1-히드록시시클로부틸, 4-히드록시테트라히드로티에닐, 4-히드록시테트라히드로티오피라닐, 2-히드록시테트라히드로나프탈레닐, 5,7-디메톡시-디히드로벤조푸라닐, 5-메틸-3-에톡시디옥사닐, 3-옥소디히드로피리다진, (5-메틸-2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,2-a]피리다진-1,3-디온)-CH(OH)-, 또는 5-히드록시-2,2-디메틸-테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일이다.

**청구항 2.**

삭제

**청구항 3.**

삭제

**청구항 4.**

제1항에 있어서,  $A_1, A_2$  또는  $B_1, B_2$  중 하나는 H, H이고, 다른 하나는 =O인 화합물.

**청구항 5.**

삭제

**청구항 6.**

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

**청구항 24.**

삭제

**청구항 25.**

삭제

**청구항 26.**

삭제

**청구항 27.**

삭제

**청구항 28.**

삭제

**청구항 29.**

제1항에 있어서, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 중 하나는 H, H이고 다른 하나는 =O이고; R<sup>3</sup>이 수소, 할로젠, -OR<sup>9</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고, 여기서 알킬기는 탄소수 2 내지 8의 알킬옥시-알콕시로 치환되고;

R<sup>2</sup>가 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>이고;

R<sup>5</sup>가 수소 또는 -OR<sup>9</sup>이고;

R<sup>9</sup>가 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;

R<sup>10</sup>이 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;

p가 1 내지 4인 화합물.

**청구항 30.**

삭제

**청구항 31.**

제1항에 있어서,

R<sup>3</sup>이 수소, -OR<sup>9</sup>, 또는 -C(=O)R<sup>2</sup>이고,

R<sup>2</sup>가 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>이고;

R<sup>5</sup>가 수소 또는 -OR<sup>9</sup>이고;

R<sup>9</sup>가 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;

R<sup>10</sup>이 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;

p가 1 내지 4이고,

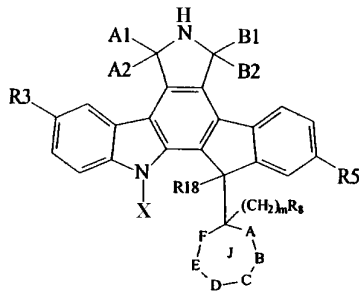
X가 수소 또는 에틸아미노카르보닐인 화합물.

**청구항 32.**

삭제

**청구항 33.**

제31항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물.



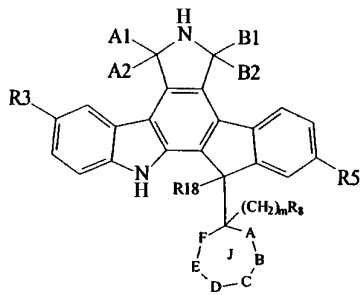
화합물 번호	A1A2	B1B2	R3	R5	R18	m	R8	X	A	B	C	D	E	F	성분
N-68	H2	O	H	H	H	1	OC(=O)NHEt	-C(=O)NHEt	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분인쇄 이정결체B
N-69	H2	O	H	H	H	1	OH	-C(=O)NHEt	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분인쇄 이정결체B

**청구항 34.**

삭제

**청구항 35.**

제31항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물.



화합물 번호	A1A2	B1B2	R3	R5	R18	m	R8	A	B	C	D	E	F	성분
II-02	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	N(Bn)	결합	CH2	CH2	
II-03	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	O	결합	CH2	CH2	
II-04	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분입체 이성질체의 혼합물
II-05	H2	O	H	H	H	0	H	O	C(=O)	CH2	CH2	CH2	결합	부분입체 이성질체의 혼합물
II-06	H2	O	H	H	H	0	H	O	C(=O)	CH2	CH2	결합	결합	부분입체 이성질체의 혼합물
II-07	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분입체 이성질체의 혼합물

II-08	H2	O	H	H	H	0	(p)-F- 케닐	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-09	H2	O	H	H	H	0	2- 티에닐	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-10	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	N(Me)	결합	CH2	CH2	부분 입체
II-11	H2	O	H	H	H	0	H	CH2	S	CH2	CH(OH)	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-12	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	CH2	결합	부분 입체
II-13	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	CH2	CH2	결합	이성질체의 혼합물
II-14	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	S	결합	CH2	CH2	부분 입체
II-15	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	1,6-벤조- 유합형		결합	CH2	CH2	이성질체의 혼합물
II-16	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	N(E1)	CH2	결합	CH2	CH2	부분 입체
II-17	H2	O	H	H	H	0	OH	CH(CH2-N((CH2) 2)2O]	CH2	결합	결합	CH2	CH2	이성질체의 혼합물
II-18	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	CH2	결합	결합	결합	결합
II-19	H2	O	H	H	H	3	Cl	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-20	H2	O	H	H	H	1	O(C=O)- t-Bu	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-21	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-22	H2	O	H	H	H	1	O(C=O)CH3	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-23	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OH)	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-24	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	N((C=O)CH 3)	결합	CH2	CH2	이성질체의 혼합물
II-25	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C(=CH2)-	CH2	결합	결합	부분 입체
II-26	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C((OH)(CH 2OH))-	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-27	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C(=O)-	CH2	결합	결합	부분 입체
II-28	H2	O	H	H	H	0	-CH=CH2 -CH(OH)CH2-	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-29	H2	O	H	H	H	0	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-30a	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체 A
II-30b	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체 B
II-31	H2	O	H	H	H	1	-OCH2OCH2- CH2OCH3	O	-C(=O)-	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-32	H2	O	H	H	Et	1	-O(C=O)CH2- t-Bu	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-33	H2	O	H	H	H	1	OH	O	-C(=O)-	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-34	H2	O	H	H	Et	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-35	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-36	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체 A
II-37	O	H2	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체 B
II-38	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OH)	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-40a	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OE1)	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-40b	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OE1)	CH2	CH2	결합	결합	부분 입체
II-42	H2	O	H	H	H	0	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-43	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	CH(OH)	결합	결합	부분 입체
II-44	H2	O	H	H	H	1	Cl	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-45a	H2	O	H	H	H	0	H	O	1,6-[2,4- (OMe)2]- 벤조 유합형	CH2	결합	결합	부분 입체	
II-45b	H2	O	H	H	H	0	H	O	1,6-[2,4- (OMe)2]- 벤조 유합형	CH2	결합	결합	이성질체 A	
II-46	H2	O	H	H	Et	0	H	O	1,6-[2,4- (OMe)2]- 벤조 유합형	CH2	결합	결합	부분 입체	
II-47	H2	O	H	H	H	0	OH	C(=O)	O	CH2	-C((CH3)2)-	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-48	H2	O	H	H	H	0	OH	O	-CH(O(CMe2)O)CH-	CH2	결합	결합	부분 입체	
II-50	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	CH2	CH2	결합	결합	이성질체의 혼합물
II-51a	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH(OE1)	CH2	O	CH2	결합	부분 입체
II-51bc	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH(OE1)	CH2	O	CH2	결합	이성질체 B & C

#-51d	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH(OEt)	CH2	O	CH2	결합	부분 일체 이성질체 D
#-52	H2	O	3-C(=O)O- CH2CH2- OCH3	H	H	0	H	O	CH(OCH2- CH2OCH3)	CH2	CH2	결합	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물
#-53	H2	O	H	10-O- Me	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물
#-54	H2	O	H	10-O- Me	H	1	OH	O	CH(OEt)	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물
#-55	H2	O	H	H	H	0	H	CH(COOEt)	C(=O)	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물
#-56	O	O	H	H	H	0	H	CH(COOEt)	C(=O)	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물
#-59	H2	O	H	H	H	0	H	CH2	CH2	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물
#-60	H2	O	H	H	H	0	H	C(=O)	O	CH2	CH2	결합	결합	단일 부분 일체 이성질체의 혼합물

### 청구항 36.

삭제

### 청구항 37.

제1항에 있어서,

R<sup>3</sup>이 수소, 할로젠, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고, 여기서 알킬기는 탄소수 2 내지 8의 알킬옥시-알콕시로 치환되고;

R<sup>5</sup>가 수소이고;

R<sup>10</sup>이 탄소수 1 내지 4의 알킬이고;

R<sup>18</sup>이 수소이며; Y가 수소인 화합물.

### 청구항 38.

삭제

### 청구항 39.

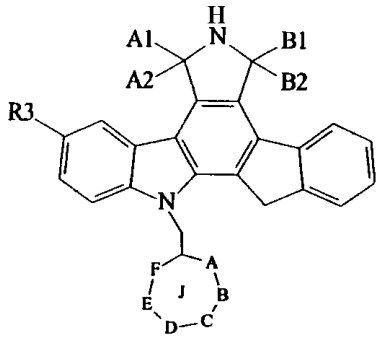
삭제

### 청구항 40.

제37항에 있어서, X가 옥시라닐메틸 또는 테트라히드로피라닐메틸인 화합물.

### 청구항 41.

제37항에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물.



화합물 번호	A1A2	B1B2	R3	A	B	C	D	E	F	성분
II-01a	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	라세미체
II-01c	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	거울상 이성질체 (S)
II-01b	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	거울상 이성질체 (R)
II-39	H2	O	H	C(=O)	CH2	결합	결합	결합	결합	부분 입체 이성질체의 혼합물
II-41	H2	O	H	C(OH)	CH2	CH2	결합	결합	결합	부분 입체 이성질체의 혼합물
II-57	H2	O	3-Br	O	CH2	결합	결합	결합	결합	라세미체
II-58	H2	O	3-CH2OCH2- CH3	O	CH2	결합	결합	결합	결합	라세미체
II-61	H2	O	3-CH2OCH2- CH2OCH3	O	CH2	결합	결합	결합	결합	라세미체
II-62	H2	O	H	O	CH2	CH2	CH2	CH2	결합	라세미체
II-63	H2	O	H	CH2	O	CH2	CH2	CH2	결합	라세미체

청구항 42.

제1항에 있어서, R<sup>3</sup>이 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>가 =O이고; X가 수소이고; R<sup>5</sup>가 수소 또는 -OR<sup>9</sup>이고; R<sup>9</sup>가 탄소 수 1 내지 4의 알킬이고; R<sup>18</sup>이 수소이고, Y가 테트라히드로푸라닐인 화합물.

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>가 =O이며, Y가 수소이고, R<sup>18</sup>이 수소이고, X가 옥시라닐메틸; 비치환되거나 옥소 또는 시아노로 치환된 시클로프로필메틸; 히드록실로 치환된 시클로부틸메틸; 테트라히드로피라닐메틸; 또는 메톡시카르보닐티아졸리디닐에틸인 화합물.

청구항 55.

삭제

청구항 56.

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>가 =O이고, X가 수소이며, R<sup>18</sup>이 H인 화합물.

청구항 57.

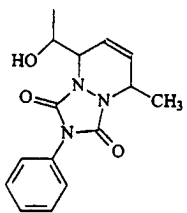
삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

제56항에 있어서, Y가 하기 화학식인 화합물.



청구항 60.

제54항에 있어서, X가 메톡시카르보닐티아졸리디닐에틸인 화합물.

**청구항 61.**

삭제

**청구항 62.**

삭제

**청구항 63.**

삭제

**청구항 64.**

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 전립선 질환의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

**청구항 65.**

제64항에 있어서, 전립선 질환이 전립선 암 또는 양성 전립선 과형성인 제약 조성물.

**청구항 66.**

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 종양, 류마티스성 관절염, 폐 섬유증, 골수섬유증, 이상 창상 치유, 아테롬성 동맥경화증, 또는 재협착증의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

**청구항 67.**

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨 질환, 발작, 허혈, 헌팅톤 질환, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초 신경증, 또는 뇌 또는 척수 손상의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

**청구항 68.**

삭제

**청구항 69.**

삭제

**청구항 70.**

삭제

**청구항 71.**

삭제

**청구항 72.**

제1항의 화합물을 포함하는 염증 치료용 제약 조성물.

**청구항 73.**

삭제

**청구항 74.**

삭제

**청구항 75.**

혈소판 유래의 성장 인자 수용체가 억제 유효량의 제1항의 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양의 제1항의 화합물을 포함하는, 혈관 내피세포 성장인자 수용체(VEGFR) 활성이 병리학적 질환의 원인이 되는 암, 자궁내막증, 건선, 혈관모세포종 또는 안과 질환에서 선택되는 질환의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

**청구항 76.**

삭제

**청구항 77.**

제75항에 있어서, 질환이 암인 제약 조성물.

**청구항 78.**

제77항에 있어서, 질환이 충실성 증양, 조혈세포 또는 임파구 악성증양인 제약 조성물.

**청구항 79.**

제75항에 있어서, 질환이 안과 질환인 제약 조성물.

**청구항 80.**

제79항에 있어서, 질환이 당뇨병 망막병증인 제약 조성물.

**청구항 81.**

삭제

**청구항 82.**

삭제

**청구항 83.**

삭제

**청구항 84.**

삭제

**청구항 85.**

삭제

청구항 86.

삭제

청구항 87.

삭제

청구항 88.

삭제

청구항 89.

삭제

청구항 90.

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는, 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨 질환, 발작, 허혈, 헌팅톤 질환, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초 신경증, 또는 뇌 또는 척수 손상, 종양, 재협착증, 골다공증, 염증, 혈관형성, 바이러스 감염, 골 또는 조혈세포 질환, 자가면역 질환 또는 이식 거부반응의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 91.

삭제

청구항 92.

삭제

청구항 93.

삭제

청구항 94.

삭제

청구항 95.

삭제

청구항 96.

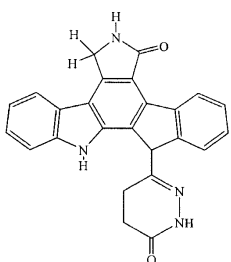
삭제

청구항 97.

삭제

청구항 98.

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.

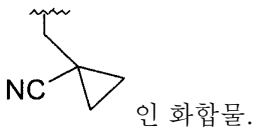


**청구항 99.**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고, B<sub>1</sub> B<sub>2</sub>가 =O이고, X가 시클로프로필메틸이고, Y가 시클로프로필메틸인 화합물.

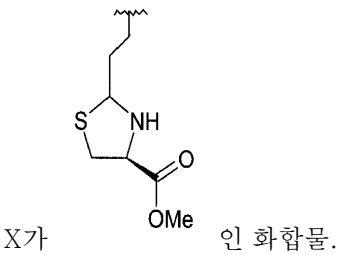
**청구항 100.**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고, B<sub>1</sub> B<sub>2</sub>가 =O이고, Y가 H이고, R<sup>18</sup>이 H이고, X가



**청구항 101.**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 각각 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>가 H, H이고, B<sub>1</sub> B<sub>2</sub>가 =O이고, Y가 H이고, R<sup>18</sup>이 H이고,



명세서

기술분야

관련출원

본 출원은 1999년 2월 12일 출원된 미국 가출원 제60/119,834호를 우선권 주장하며, 상기 출원의 내용 전부가 본원에 참고로 도입된다.

본 발명은 본원에서 "시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론"으로 언급되는 시클릭 치환된 아릴 및 헤테로아릴 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론에 관한 것이다. 본 발명은 또한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

단백질 키나제는 세포 성장 및 분화의 조절에 중요한 역할을 한다. 단백질 키나제의 이상 발현 및 돌연변이는 악성 종양의 성장과 같은 조절되지 못한 세포 증식과, 세포 이동 및 침입을 포함하는 발생 과정과 혈관형성 과정에서의 다양한 결함을 초래하는 것으로 입증되었다. 따라서, 단백질 키나제는 이상 세포 증식과 관련된 질환 및 질병에서 세포 증식의 제어, 조절

및 조절에 있어 매우 중요하다. 또한, 단백질 키나제는 알츠하이머 질환과 같은 중추 신경계 질환, 건선과 같은 염증성 질환, 골다공증과 같은 골 질환, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 혈전증, 당뇨병과 같은 대사 질환, 및 바이러스 및 진균류 감염과 같은 감염성 질환의 표적과 관련있다.

키나제 조절과 관련되어 가장 일반적으로 연구된 경로 중 하나는 세포 표면의 수용체로부터 핵으로의 세포 신호전달이다. 일반적으로, 각 수용체의 기능은 그 발현 양상, 리간드의 이용가능성 및 특정 수용체에 의하여 활성화되는 하류 신호전달 경로의 배열에 의하여 측정된다. 이러한 경로의 일례에는 일군의 성장인자 수용체 티로신 키나제가 인산화를 통하여 Src 티로신 키나제와 같은 다른 키나제, 및 Raf, Mek 및 Erk 세린/트레오닌 키나제 계열로 신호를 전달하는 일련의 키나제를 포함한다. 이들 키나제 각각은 관련된 그러나 기능적으로 구별되는 역할을 하는 여러 계열의 군으로 대표된다. 성장 인자의 신호전달 경로 조절의 손실은 암뿐만 아니라 다른 질환 상태에서 빈번하게 발생한다 (Fearon, Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology, 1996, 143-178).

raf1 세린/트레오닌 키나제는 공지의 종양유전자 산물인 ras에 의하여 활성화될 수 있다. raf 키나제 효소는 Raf/MEK/ERK 단백질 키나제 캐스케이드를 통하여 세포분열을 양성적으로 조절한다. 이러한 활성화는 단백질 키나제를 인산화시켜 활성화시키는 단백질 키나제, MEK1의 cRaf1 촉매된 인산화의 결과이다. ERK는 세포분열에 필요한 전사 인자를 인산화시키고 조절한다 (Avruch et al., TIBS, 1994 (19) 279-283). cRaf1는 세포예정사의 중요한 조절자인 Bcl-2의 활성을 조정함으로써 세포치사를 음성적으로 조절한다. 이러한 조절은 Bcl-2 계열 군의 직접적인 인산화와 관계있다 (Gajewski and Thompson, Cell, 1996 (87) 619-628).

이들 세포 증식의 cRaf1-매개 조절은 cRaf1의 키나제 활성을 필요로 한다. 또한, Raf 단백질 수준의 감소는 생체내 종양 생쥐 모델에서의 종양 성장 속도의 감소와 관련된다고 보고되었다 (Monia, Johnston, Geiger, Muller and Fubro, Nature Medicine, Vol. 2, 제6, June 1996, 668-674). 따라서, cRaf1 키나제 활성의 억제제는 넓은 다양한 인간 종양의 효과적인 치료를 제공할 것이다.

MAP 키나제 신호전달 경로의 활성화는 관련된 하나 이상의 키나제를 억제함으로써 종양 치료법의 매력적인 표적물을 제시한다. 또 다른 군의 MAP 키나제 계열의 단백질은 사이토카인 억제 약물 결합 단백질 또는 재활성화 키나제, RK로 공지된 p38 키나제이다. 이러한 키나제의 활성화는 IL-1 및 TNF와 같은 전염증성 사이토카인의 생산에 관련된다. 따라서, 이러한 키나제의 억제는 조절되지 않은 사이토카인 생산이 관련된 질환의 치료를 제공할 수 있을 것이다.

키나제에 의하여 매개되는 신호는 또한 세포 주기 과정을 조절함으로써 세포 성장, 세포 치사 및 세포 분화를 조절하는 것으로 나타났다. 진핵성 세포주기를 통한 진행은 사이클린 의존성 키나제 (CDKs)라 불리는 키나제 계열에 의하여 조절된다. CDK 조절 제어의 손실은 과증식성 질환 및 종양에서의 빈번한 사건이다.

특정 질환 상태를 매개하거나 유지하는 것과 관련된 키나제의 억제제는 이들 질환의 신규한 치료법을 제시한다. 이러한 키나제의 예에는 종양에서의 Src, raf, 및 시클린-의존성 키나제 (CDK) 1, 2 및 4, 재협착증의 CDK2 또는 PDGF-R 키나제, 알츠하이머의 CDK5 및 GSK3 키나제, 골다공증의 c-Src 키나제, 타입-2 당뇨병의 GSK-3 키나제, 염증의 p38 키나제, 혈관형성의 VEGF-R 1-3 및 TIE-1 및 -2 키나제, 바이러스성 염증의 UL97 키나제, 골 및 조혈성 질환의 CSF-1R 키나제, 및 자가면역 질환 및 이식 거부반응의 Lck 키나제의 억제가 포함된다.

"K-252a"로 언급되는 미생물 유래의 물질은 그것이 갖고 있는 다양한 기능적 활성 때문에 과거 수년동안 중요한 주의가 기울어졌던 독특한 화합물이다. K-252a는 노르카디오시스 중 (*Nocardiosis* sp.) 배양물에서 최초로 단리된 인돌로카르바졸 알카로이드이다 (Kase, H et al. 39 J. Antibiotics 1059, 1986). K-252a는 세포 기능의 조절에 중심 역할을 하는 단백질 키나제 C (PKC) 및 trk 티로신 키나제를 포함하는 여러 효소의 억제제이다. K-252a 및 그의 유도체의 보고된 기능적 활성은 많으며 다양하다: 종양 억제 (참조. 미국특허 제4,877,776호, 제4,923,986호, 및 제5,063,330호; 노마토 명의의 유럽 공보 제238,011호); antII-살충 활성 (참조. 미국특허 제4,735,939호); 염증 억제 (참조. 미국특허 제4,816,450호); 신경원 세포와 관련된 질환의 치료 (참조. 미국특허 제5,461,146호; 제5,621,100호; 제5,621,101호 및 국제특허 WO 94/02488, 1994년 2월 3일 세팔론, 인크. 및 교와 학교 고오교 주식회사 명의로 공개); 및 전립선 질환의 치료 (참조. 미국특허 제5,516,771호; 및 제5,654,427호). 또한, K-252a는 IL-2 생산을 억제하는 것으로 보고되었다 (참조. Grove, D. S. et al., Experimental Cell Research 193: 175-182, 1991).

보고된 인돌로카르바졸은 여러 공통의 속성을 갖는다. 특히, 이들 각각은 모두 질소 잔기를 포함하는 3개의 5원 고리를 포함하고, 스타우로스포린 (스트렙토마이세스 중 (*Streptomyces* sp.) 유래) 및 K-252a 각각은 또한 두 N-글리코시드 결합

을 통하여 연결된 당 잔기를 포함한다. K-252a 및 스타우로스포린 모두는 치료제로서의 용도와 관련하여 방대한 연구가 수행되었다. 인돌로카르바졸은 일반적으로 친유성으로, 생물학적 막을 통과하는데 비교적 용이하여, 단백질성 물질과 달리 이들은 생체내에서 더욱 긴 반감기를 갖는다.

K-252a는 일반적으로 발효 과정을 통하여 배양액으로부터 유래되지만, 당의 3개의 부재 탄소가 대항되는 형상을 갖는 천연의 (+) 이성질체 및 비천연의 (-) 이성질체의 총 합성이 달성되었다 (참조. Wood et al., J. Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995, 및 국제특허 WO 97/07081). 그러나, 이러한 합성은 상업적인 용도로 수행되지 않았다.

K-252a 및 스타우로스포린으로 표시되는 인돌카르바졸 알칼로이드에 더하여, 생물학적으로 활성이고 융합 피롤로카르바졸로 공지된 작은 합성 유기 분자가 제조되었다 (참조. 미국특허 제5,475,110호; 제5,591,855호; 제5,594,009호; 제5,705,511호; 및 제5, 616,724호).

화학적으로 드 느보 합성될 수 있는 비-인돌 함유 분자인 융합 이소인돌론이 또한 공지되어 있다 (참조. 미국특허 제 5,808,060호 및 국제특허 WO 97/21677).

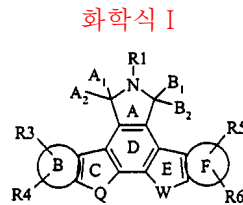
특정의 비스-인돌릴말레이미드 마크로시클릭 유도체가 또한 보고되었다 (참조. 예를 들면 미국특허 제5,710,145호; 제 5,672,618호; 제5,552,396호 및 제5,545,636호).

인돌로피롤로카르바졸의 당 유도체가 또한 보고되었다 (참조. 국제특허 W098/07433).

따라서, 단백질 키나제의 수용체 및 비수용체에 대하여 활성이 입증된 신규한 유형의 화합물에 대한 필요가 있다. 본원에서 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론으로 언급되는 유형의 화합물이 단백질 키나제의 조절을 위한 제제로서 유용하다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 특히 상기 질환의 치료를 위한 치료제로서의 용도 뿐만 아니라 다른 중요한 목적에 관한 것이다.

<발명의 요약>

본 발명은 시클릭 치환된 아릴 및 헤테로아릴-융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론에 관한 것이다. 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다.



식중,

고리 B 및 고리 F는 독립적으로, 그리고 그들이 부착된 탄소원자와 함께 각각

- a) 1 내지 3의 탄소원자가 질소원자로 치환될 수 있는 불포화 6-원 카르보시클릭 방향족 고리;
- b) 불포화 5-원 카르보시클릭 방향족 고리; 및
- c) 1) 하나의 탄소원자가 산소, 질소, 또는 황 원자로 치환되거나,
- 2) 두 탄소원자가 황 및 질소 원자, 산소 및 질소 원자, 또는 두개의 질소 원자로 치환되거나, 또는
- 3) 세 개의 탄소원자가 세 개의 질소원자로 치환된 불포화 5-원 카르보시클릭 방향족 고리로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>1</sup>은

a) H, 탄소수 1 내지 4의 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬;

b) -C(=O)R<sup>9</sup> (여기서, R<sup>9</sup>는 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택됨);

c) -OR<sup>10</sup> (여기서, R<sup>10</sup>은 H 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어지는 군에서 선택됨);

d) -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup> 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> [여기서, p는 1 내지 4이고,

1) R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 H 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어지는 군에서 선택되거나, 또는

2) R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 함께 화학식 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- (여기서, X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 및 -CH<sub>2</sub>-로 이루어지는 군에서 선택됨)의 연결기를 형성함]로 이루어지는 군에서 선택되며;

R<sup>2</sup>는 H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, OH, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, 탄소수 6 내지 10의 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군에서 선택되며;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로

a) H, 아릴, 헤테로아릴, F, Cl, Br, I, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>,

b) -CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup> (여기서, R<sup>14</sup>는 카르복실기의 히드록실기가 제거된 후의 아미노산 잔기임);

c) -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sup>14</sup>, 또는 -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup> (여기서, R<sup>2A</sup>는 R<sup>2</sup>와 동일함);

d) -S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>14</sup> (여기서, y는 0, 1 또는 2임);

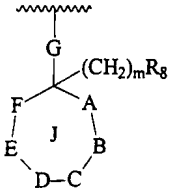
e) 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 2 내지 8의 알케닐, 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐 [여기서,

1) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 각 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>14</sup>, 및

탄소수 5 내지 7의 당당류 (여기서, 당당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환되고, X<sup>2</sup>는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>임)로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3개의 기로 치환됨]로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>7</sup>은



[식중,

m은 0 내지 4이고;

G는 결합이거나; 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 (여기서, 알킬렌기는 비치환되거나, NR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup> 또는 OR<sup>19</sup>로 치환되고, R<sup>11A</sup> 및 R<sup>12A</sup>는 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>와 동일하고, R<sup>19</sup>는 H, 알킬, 아실 및 C(=O)NR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup>로 이루어지는 군에서 선택됨)이고;

R<sup>8</sup>은 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CN, 아실옥시, 알케닐, -O-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 할로젠 및 R<sup>1A</sup> (여기서, R<sup>1A</sup>는 R<sup>1</sup>과 동일함)로 이루어지는 군에서 선택되고;

A 및 B는 독립적으로 O, N, S, CHR<sup>17</sup>, C(OH)R<sup>17</sup>, C(=O), 및 CH<sub>2</sub>=C로 이루어지는 군에서 선택되거나, 또는 A 및 B는 함께 -CH=CH-를 형성할 수 있으며;

C 및 D는 독립적으로 결합, O, N, S, CHR<sup>17</sup>, C(OH)R<sup>17</sup>, C(=O) 및 CH<sub>2</sub>=C로 이루어지는 군에서 선택되고;

E 및 F는 독립적으로 결합, O, N, S, C(=O), 및 CH(R<sup>17</sup>)로 이루어지는 군에서 선택되며, 여기서 R<sup>17</sup>은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 알콕시카르보닐, 및 치환된 또는 비치환된 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되고, 여기서,

- 1) 고리 J는 0 내지 3의 고리 헤테로원자를 함유하고;
- 2) 고리 J의 임의의 두 인접한 히드록실기는 디옥솔란 고리로 연결될 수 있으며;
- 3) 고리 J의 임의의 두 인접한 고리 탄소원자는 연결되어 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며;
- 4) 고리 J의 임의의 두 인접한 고리 질소원자는 연결되어 1 내지 3의 알킬 또는 아틸기로 치환될 수 있는 융합 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며;

단,

- 1) 고리 J는 포화된 하나 이상의 탄소원자를 함유하고;
- 2) 고리 J는 두 인접한 고리 O 원자를 함유하지 않으며;
- 3) 고리 J는 최대 두 개의 고리 C(=O) 기를 함유하고;
- 4) G가 결합일 때, 고리 J는 헤테로아릴일 수 있음]이고;

Q는 O, S, NR<sup>13</sup>, NR<sup>7A</sup> (여기서, R<sup>7A</sup>는 R<sup>7</sup>과 동일함), CHR<sup>15</sup>, X<sup>3</sup>CH(R<sup>15</sup>), 및 CH(R<sup>15</sup>)X<sup>3</sup> (여기서, X<sup>3</sup>은 -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, NR<sup>7A</sup>, 및 NR<sup>13</sup>으로 이루어지는 군에서 선택됨)로 이루어지는 군에서 선택되고;

W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> 및 CHR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>13</sup>은 H, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 2 내지 8의 알케닐, 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐로 이루어지는 군에서 선택되고;

1) 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 독립적으로 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>14</sup>, 및 탄소수 5 내지 7의 단당류 (여기서, 단당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환됨)로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3의 기로 치환되며;

R<sup>15</sup>는 H, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, R<sup>7A</sup>, 및 R<sup>16</sup>으로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>16</sup>은 탄소수 1 내지 4의 알킬; 페닐; 나프틸; 탄소수 7 내지 15의 아릴알킬, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, 탄소수 1 내지 8의 알킬; 탄소수 2 내지 8의 알케닐 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐로 이루어지는 군에서 선택되고, 여기서

1) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>14</sup>, 및 탄소수 5 내지 7의 단당류 (여기서, 단당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환됨)으로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3의 기로 치환되며;

R<sup>18</sup>은 R<sup>2</sup>, 탄소수 1 내지 4의 티오알킬, 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되고;

A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>는 H, H; H, OR<sup>2</sup>; H, -SR<sup>2</sup>; H, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; 및 A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>가 함께 =O, =S, 및 =NR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택된 잔기를 형성하는 기로 이루어지는 군에서 선택되고;

$B^1$  및  $B^2$ 는 H, H; H, OR<sup>2</sup>; H, -SR<sup>2</sup>; H, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; 및  $B^1$  및  $B^2$ 가 함께 =O, =S, 및 =NR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택된 잔기를 형성하는 기로 이루어지는 군에서 선택되고; 단, A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>, 또는 B<sup>1</sup> 및 B<sup>2</sup> 쌍 중 적어도 하나는 =O를 형성하며;

단, Q가 NH 또는 NR<sup>7A</sup>이고, 임의의 R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup> 기에서 m이 0이고 G가 결합이며 R<sup>8</sup>이 H이고, R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup>가 5원 또는 6원 고리의 위치 A에서 하나의 고리 헤테로 산소원자를 함유하면, B는 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 치환된 또는 비치환된 알킬임)일 수 없으며, 또한 화학식 I의 화합물은 하나의 R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup> 기 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>7A</sup> 기 모두를 함유한다.

화학식 I의 화합물의 몇몇 바람직한 구현예에서, A 및 B는 독립적으로 O, N, S, CHR<sup>17</sup>, C(OH)R<sup>17</sup>, C(=O), 및 CH<sub>2</sub>=C로 이루어지는 군에서 선택되며;

R<sup>17</sup>은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되고, 여기서

- 1) 고리 J는 0 내지 3의 고리 헤테로원자를 함유하고;
- 2) 고리 J의 임의의 두 인접한 히드록실기는 디옥솔란 고리로 연결될 수 있으며;
- 3) 고리 J의 임의의 두 인접한 고리 탄소원자는 연결되어 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며;

단,

- 1) 고리 J는 포화된 하나 이상의 탄소원자를 함유하고;
- 2) 고리 J는 두 인접한 고리 O 원자를 함유하지 않으며;
- 3) 고리 J는 최대 두 개의 고리 C(=O) 기를 함유하고;
- 4) G가 결합일 때, 고리 J는 헤테로아릴일 수 있으며;

R<sup>8</sup>은 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 아실옥시, 알케닐, -O-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 할로젠 및 R<sup>1A</sup> (여기서, R<sup>1A</sup>는 R<sup>1</sup>과 동일함)로 이루어지는 군에서 선택된다.

본 발명의 몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이다. 본 발명의 더욱 바람직한 구현예에서, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 중 하나는 H, H이고, 다른 하나는 =O이다. 바람직하게는, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 중 하나는 H, H이고 다른 하나는 =O이다.

더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 H이다.

몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, 알콕시, 할로젠, 알콕시알킬, 알콕시-알콕시알킬 및 알콕시-알콕시 카르보닐로 이루어지는 군에서 선택된다.

몇몇 바람직한 구현예에서, Q는 NR<sup>13</sup> (바람직하게는, R<sup>13</sup>은 H 또는 R<sup>7A</sup>, 특히 바람직하게는 H임)이다.

본 발명의 화합물의 몇몇 바람직한 구현예에서, W는 CH<sub>2</sub> 또는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup>이며, CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup>이 바람직하다. 바람직하게는 R<sup>18</sup>은 H 또는 저급 알킬이다. 몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 3-, 4-, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 고리 또는 하나 또는 두 개의

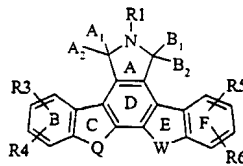
고리 O, N 또는 S 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이다. 더욱 바람직하게는, R<sup>7</sup>은 고리 O, N 또는 S 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 고리이다. 특히 바람직한 구현예에서, R<sup>7</sup>은 하나의 고리 O 원자를 함유하는 3-, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이다.

몇몇 바람직한 구현예에서, G는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다. 더욱 바람직한 구현예에서, m은 0 또는 1이다.

몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>8</sup>은 H, OH, 할로젠, 에테닐, 아실옥시, 알콕시, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 히드록시알킬이며, H 또는 OH가 바람직하다.

몇몇 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II를 갖는다.

화학식 II



화학식 II의 화합물의 몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이다. 화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 중 하나는 H, H이고, 다른 하나는 =O이다. 화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, 알콕시, 할로젠, 알콕시알킬, 알콕시-알콕시알킬 및 알콕시-알콕시카르보닐로 이루어지는 군에서 선택된다. 화학식 II의 더 더욱 바람직한 구현예에서, G는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다.

화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, W는 CH<sub>2</sub> 또는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup>이다. 화학식 II의 더욱 바람직한 구현예에서, Q는 NR<sup>13</sup> 또는 NR<sup>7A</sup>이다. 화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>8</sup>은 H, OH, 할로젠, 에테닐, 아실옥시, 알콕시, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 히드록시알킬이다.

화학식 II의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 또는 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 중 하나는 H, H이고 다른 하나는 =O이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는, 독립적으로 H, 알콕시, 할로젠, 알콕시알킬, 알콕시-알콕시알킬 및 알콕시-알콕시카르보닐로 이루어지는 군에서 선택되고; G는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이며; W는 CH<sub>2</sub> 또는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup>이고; R<sup>8</sup>은 H, OH, 할로젠, 에테닐, 아실옥시, 알콕시, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 히드록시알킬로 이루어지는 군에서 선택되고; Q는 NR<sup>13</sup> 또는 NR<sup>7A</sup>이다. 바람직하게는, R<sup>8</sup>은 H 또는 OH이다.

화학식 II의 화합물의 더 더욱 바람직한 구현예에서, Q는 NR<sup>13</sup> (여기서, R<sup>13</sup>은 H이고, G는 결합임)이고; W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> (여기서, R<sup>18</sup>은 H 또는 저급 알킬임)이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, 알콕시, 및 알콕시-알콕시카르보닐로 이루어지는 군에서 선택된다. 바람직하게는, R<sup>7</sup>은 3-, 4-, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 고리, 또는 하나 또는 두 개의 고리 O, N, 또는 S 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이다. 또한, R<sup>7</sup>이 하나의 고리 O, N, 또는 S 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 고리가 바람직하며, 하나의 고리 O 원자를 갖는 3-, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리가 바람직하다.

몇몇 특히 바람직한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 구성 변이체는 하기 표 7에 따라 선택된다.

화학식 II의 화합물의 더 더욱 바람직한 구현예에서, Q는 NR<sup>7A</sup>이고; R<sup>5</sup> 및 R<sup>8</sup>은 H이며; W는 CH<sub>2</sub>이며; m은 0이고; G는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, 할로젠, 알콕시알킬, 및 알콕시-알콕시알킬로 이루어지는 군에서 선택된다. 바람직

하계는, R<sup>7A</sup>는 3-, 4-, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 고리, 또는 하나 또는 두 개의 고리 O, N, 또는 S 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이다. 또한, R<sup>7A</sup>가 하나의 고리 O, N, 또는 S 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릭 고리가 바람직하며, 하나의 고리 O 원자를 함유하는 3-, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리가 바람직하다.

몇몇 특히 바람직한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 구성 변이체는 하기 표 8에 따라 선택된다.

화학식 II의 화합물의 몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이고; Q는 NH이며; R<sup>5</sup>는 H 또는 알콕시이고; W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> (여기서, R<sup>18</sup>은 H임)이며; G는 결합이고; m은 1이며; R<sup>8</sup>은 OH 또는 -C(=O)R<sup>9</sup> (여기서, R<sup>9</sup>는 알킬임)이고; A는 O이며; B, C 및 D는 각각 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 H임)이고; E 및 F는 각각 결합이다. 특히 바람직한 구현예에서, R<sup>5</sup>는 10-위치에 부착된다. 몇몇 특히 바람직한 구현예에서, R<sup>5</sup>는 알콕시이고, -O-CH<sub>3</sub>이 바람직하다. 더욱 특히 바람직한 구현예에서, R<sup>8</sup>은 -OH이다.

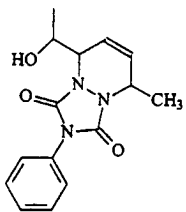
화학식 II의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이며; Q는 NH이며; R<sup>5</sup>는 H이고 10-위치에 부착되며; W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> (여기서, R<sup>18</sup>은 H임)이고; G는 결합이며; m은 1이고, R<sup>8</sup>은 OH 또는 -C(=O)R<sup>9</sup> (여기서, R<sup>9</sup>는 알킬임)이고, -OH가 바람직하며; A는 O이고; B, C 및 D는 각각 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 H임)이며; E 및 F는 각각 결합이다.

화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이며; Q는 NH이며; R<sup>5</sup>는 H이고 10-위치에 부착되며; W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> (여기서, R<sup>18</sup>은 H임)이고; G는 결합이며; m은 1이며; R<sup>8</sup>은 아실옥시이고 -O-(C=O)-CH<sub>3</sub>가 바람직하며; A는 O이고; B, C 및 D는 각각 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 H임)이고; E 및 F는 각각 결합이다.

화학식 II의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이다. 더욱 바람직한 구현예에서, Q는 NR<sup>7A</sup>이고, W는 CHR<sup>17</sup>이며, 여기서 바람직하게는 R<sup>7A</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 시클로프로필메틸이다.

화학식 I의 화합물의 몇몇 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이며, W는 CH<sub>2</sub>이고, Q는 NR<sup>7A</sup>이다. 더욱 바람직한 구현예에서, G는 CH<sub>2</sub>이고, m은 0이며, R<sup>8</sup>은 -CN이며, 고리 J는 시클로프로필이다.

화학식 I의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이고, Q는 NH이며, W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>18</sup>은 H임)이다. 더욱 바람직한 구현예에서, G는 CHOH이고, m은 0이며, R<sup>8</sup>은 H이고, A 및 B는 -CH=CH-를 형성하며, C는 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 -CH<sub>3</sub>임)이며, D는 결합이며, E 및 F는 각각 N이다. 더 더욱 바람직한 구현예에서, E 및 F는 연결되어 하나의 아릴기로 치환된 융합 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 바람직하게는, R<sup>7</sup>은 하기 화학식을 갖는다.



화학식 I의 화합물의 더욱 바람직한 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이고, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 =O이고, W는 CH<sub>2</sub>이며, Q는 NR<sup>7A</sup>이며, G는 에틸렌이고, m은 0이며, R<sup>8</sup>은 H이고, A는 NH이며, B는 CHR<sup>17</sup>이고, C 및 D는 각각 결합이며, E는 CH<sub>2</sub>이고, F는 S이며, 바람직하게는 R<sup>17</sup>은 알콕시카르보닐로 메톡시카르보닐이 더욱 바람직하다.

본 발명의 화합물은 특히 영양 인자 반응 세포, 예를 들면 콜린성 뉴우런의 영양 인자 유도 활성을 강화하는데 유용하며, 다른 뉴우런성 세포 유형, 예를 들면 도파민성 및 글루타민성의 생존-촉진제로서 기능할 수 있으며, 따라서 유용한 약물학 및 치료적 제제이다. 본 발명의 화합물은 또한 감소된 ChAT 활성 또는 척수 운동뉴우런의 괴사 또는 손상과 관련된 질환의 치료에 유용하며, 또한 중추 및 말초 신경계, 면역계의 세포예정사의 세포 치사와 관련된 질환 및 염증성 질환에서의 용도를 갖는다.

본원에서 설명된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 또한 종양과 같은 악성 세포 증식과 관련된 질환 상태의 치료에서의 용도가 발견될 수 있다.

따라서, 본 발명에 따라, 효과적인 억제물 초래하기에 충분한 양의 제1항의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 키나제의 억제 방법이 제공된다. 바람직하게는, 상기 키나제는 trk 키나제, 특히 trk A, VEGFR, MLK, 및 FGFR에서 선택된다.

몇몇 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 암증을 치료하기 위하여 제공된다. 더욱 바람직한 구현예에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 전립선 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 전립선 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 몇몇 바람직한 구현예에서, 전립선 질환은 전립선 암 또는 양성 전립선 과형성이다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 혈소판 유래의 성장 인자 수용체가 억제 유효량의 상기 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, VEGFR 활성이 병리학적 질환의 원인이 되는 질환, 바람직하게는 종양, 자궁내막증, 건선, 혈관모세포종 또는 안과 질환, 더욱 바람직하게는 충실성 종양, 조혈세포 또는 임파구 악성종양, 또는 안과 질환, 바람직하게는 당뇨병 망막병증인 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 혈소판 유래의 성장 인자 수용체가 억제 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, PDGFR 활성이 병리학적 질환의 원인이 되는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 종양, 류마티스성 관절염, 폐 섬유증, 골수섬유증, 이상 창상 치유, 아테롬성 동맥경화증, 또는 재협착증의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 영양 인자 세포 수용체가 상기 화합물의 활성 유도 유효량과 접촉하도록 하는 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, 영양 인자 반응 세포의 이상 활성을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 본 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 파킨스 질환, 발작, 허혈, 헌팅톤 질환, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초 신경증, 또는 뇌 또는 척수 손상의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나제의 이상 활성을 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 방법의 더욱 바람직한 구현예에서, 수용체가 치료적 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, 혈관 내피세포 성장인자 수용체 (VEGFR) 키나제, trkA 티로신 키나제 (trkA), 혼합 계열 키나제 (MLK) 또는 섬유형성 성장 인자 수용체 키나제 (FGFR)가 병리학적 질환의 원인이 되는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

본 발명의 몇몇 바람직한 구현예에서, 제약상 유효량의 본 발명의 화합물을 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, ab1, AKT, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, chk1,

chk2, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK(Eph), ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, tau, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie<sub>1</sub>, tie<sub>2</sub>, TRK, UL97, Yes 및 Zap70에서 선택되는 키나제에 의하여 매개되는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

더욱 바람직한 구현예에서, 수용체가 억제 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, ab1, AKT, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, chk1, chk2, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK(Eph), ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, tau, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie<sub>1</sub>, tie<sub>2</sub>, TRK, UL97, Yes 및 Zap70에서 선택된 키나제가 병리학적 질환의 원인이 되는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

또한, 본 발명의 바람직한 구현예에 따라, 수용체가 억제 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉하도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, ab1, AKT, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, chk1, chk2, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK(Eph), ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, tau, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie<sub>1</sub>, tie<sub>2</sub>, TRK, UL97, Yes 및 Zap70에서 선택된 키나제가 증상의 원인이 되는 질환의 증상의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

또한, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨 질환, 발작, 허혈, 헌팅톤 질환, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초 신경증, 또는 뇌 또는 척수 손상, 종양, 재협착증, 골다공증, 염증, 혈관형성, 바이러스 감염, 골 또는 조혈세포 질환, 자가면역 질환 또는 이식 거부반응의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

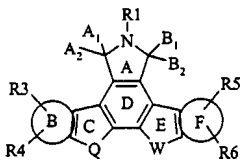
또한, 본 발명에 따라 하나 이상의 Src, raf, 또는 세포 주기 키나제를 억제하는 것을 포함하는, 종양의 치료 방법이 제공된다. 바람직하게는, 세포주기 키나제는 사이클린-의존성 키나제 또는 체크포인트 (checkpoint) 키나제이다. 바람직하게는, 사이클린-의존성 키나제는 CDK 1, 2, 4 또는 6이고, 체크포인트 키나제는 chk1 또는 chk2이다.

본 화합물을 함유하는 조성물 및 본 화합물을 사용하는 방법도 개시된다. 시클릭 치환된 아릴 및 헤테로아릴-융합 피롤로 카르바졸 및 이소인돌론을 제조하는 방법도 또한 개시된다. 본 개시에 따라 다른 유용한 방법도 당 분야의 숙련자에게는 자명해질 것이다. 본 발명의 화합물의 이들 및 다른 특징들이 하기에서 더욱 자세하게 설명된다.

### 발명의 상세한 설명

하기 화학식 I로 표시되는 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론이 본원에 개시된다.

<화학식 I>



식중,

고리 B 및 고리 F는 독립적으로, 그리고 그들이 부착된 탄소원자와 함께 각각

- a) 1 내지 3의 탄소원자가 질소원자로 치환될 수 있는 불포화 6-원 카르보시클릭 방향족 고리;
- b) 불포화 5-원 카르보시클릭 방향족 고리; 및

- c) 1) 하나의 탄소원자가 산소, 질소, 또는 황 원자로 치환되거나,  
 2) 두 탄소원자가 황 및 질소 원자, 산소 및 질소 원자, 또는 두개의 질소 원자로 치환되거나, 또는  
 3) 세 개의 탄소원자가 세 개의 질소원자로 치환된 불포화 5-원 카르보시클릭 방향족 고리로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>1</sup>은

a) H, 탄소수 1 내지 4의 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬;

b) -C(=O)R<sup>9</sup> (여기서, R<sup>9</sup>는 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택됨);

c) -OR<sup>10</sup> (여기서, R<sup>10</sup>은 H 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어지는 군에서 선택됨);

d) -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup> 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> [여기서, p는 1 내지 4이고,

1) R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 H 및 탄소수 1 내지 4의 알킬로 이루어지는 군에서 선택되거나, 또는

2) R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 함께 화학식 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- (여기서, X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 및 -CH<sub>2</sub>-로 이루어지는 군에서 선택됨)의 연결기를 형성함]로 이루어지는 군에서 선택되며;

R<sup>2</sup>는 H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, OH, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, 탄소수 6 내지 10의 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군에서 선택되며;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로

a) H, 아릴, 헤테로아릴, F, Cl, Br, I, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>,

b) -CH<sub>2</sub>OR<sup>14</sup> (여기서, R<sup>14</sup>는 카르복실기의 히드록실기가 제거된 후의 아미노산 잔기임);

c) -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHR<sup>14</sup>, 또는 -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup> (여기서, R<sup>2A</sup>는 R<sup>2</sup>와 동일함);

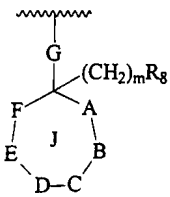
d) -S(O)<sub>y</sub>R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>14</sup> (여기서, y는 0, 1 또는 2임);

e) 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 2 내지 8의 알케닐, 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐 [여기서,

1) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 각 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>14</sup>, 및 탄소수 5 내지 7의 당당류 (여기서, 당당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환되고, X<sup>2</sup>는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>임)로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3개의 기로 치환됨]로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sup>7</sup>은



[식중,

m은 0 내지 4이고;

G는 결합이거나; 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 (여기서, 알킬렌기는 비치환되거나, NR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup> 또는 OR<sup>19</sup>로 치환되고, R<sup>11A</sup> 및 R<sup>12A</sup>는 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>와 동일하고, R<sup>19</sup>는 H, 알킬, 아실 및 C(=O)NR<sup>11A</sup>R<sup>12A</sup>로 이루어지는 군에서 선택됨)이고;

R<sup>8</sup>은 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -CN, 아실옥시, 알케닐, -O-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 할로젠 및 R<sup>1A</sup> (여기서, R<sup>1A</sup>는 R<sup>1</sup>과 동일함)로 이루어지는 군에서 선택되고;

A 및 B는 독립적으로 O, N, S, CHR<sup>17</sup>, C(OH)R<sup>17</sup>, C(=O), 및 CH<sub>2</sub>=C로 이루어지는 군에서 선택되거나, 또는 A 및 B는 함께 -CH=CH-를 형성할 수 있으며;

C 및 D는 독립적으로 결합, O, N, S, CHR<sup>17</sup>, C(OH)R<sup>17</sup>, C(=O) 및 CH<sub>2</sub>=C로 이루어지는 군에서 선택되고;

E 및 F는 독립적으로 결합, O, N, S, C(=O), 및 CH(R<sup>17</sup>)로 이루어지는 군에서 선택되며, 여기서 R<sup>17</sup>은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 알콕시카르보닐, 및 치환된 또는 비치환된 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되고, 여기서,

- 1) 고리 J는 0 내지 3의 고리 헤테로원자를 함유하고;
- 2) 고리 J의 임의의 두 인접한 히드록실기는 디옥솔란 고리로 연결될 수 있으며;
- 3) 고리 J의 임의의 두 인접한 고리 탄소원자는 연결되어 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며;
- 4) 고리 J의 임의의 두 인접한 고리 질소원자는 연결되어 1 내지 3의 알킬 또는 아릴기로 치환될 수 있는 융합 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며;

단,

- 1) A, B, C, D, E 및 F 중 하나는 포화된 하나 이상의 탄소원자를 함유하고;
- 2) 고리 J는 두 인접한 고리 O 원자를 함유하지 않으며;
- 3) 고리 J는 최대 두 개의 고리 C(=O) 기를 함유하고;

4) G가 결합일 때, B, C, D 및 E 각각은 Z가 알킬 또는 알킬-OH인 -OZ 치환기를 함유하지 않음]이고;

삭제

삭제

삭제

Q는 O, S, NR<sup>13</sup>, NR<sup>7A</sup> (여기서, R<sup>7A</sup>는 R<sup>7</sup>과 동일함), CHR<sup>15</sup>, X<sup>3</sup>CH(R<sup>15</sup>), 및 CH(R<sup>15</sup>)X<sup>3</sup> (여기서, X<sup>3</sup>은 -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-, NR<sup>7A</sup>, 및 NR<sup>13</sup>으로 이루어지는 군에서 선택됨)로 이루어지는 군에서 선택되고;

W는 CR<sup>18</sup>R<sup>7</sup> 및 CHR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>13</sup>은 H, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 2 내지 8의 알케닐, 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐로 이루어지는 군에서 선택되고;

1) 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 독립적으로 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, -CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>14</sup>, 및 탄소수 5 내지 7의 당당류 (여기서, 당당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환됨)로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3의 기로 치환되며;

R<sup>15</sup>는 H, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, R<sup>7A</sup>, 및 R<sup>16</sup>으로 이루어지는 군에서 선택되고;

R<sup>16</sup>은 탄소수 1 내지 4의 알킬; 페닐; 나프틸; 탄소수 7 내지 15의 아릴알킬, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, 탄소수 1 내지 8의 알킬; 탄소수 2 내지 8의 알케닐 및 탄소수 2 내지 8의 알키닐로 이루어지는 군에서 선택되고, 여기서

1) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환되거나, 또는

2) 각 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 탄소수 6 내지 10의 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록실알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시-알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -X<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>9</sup>, -OCONHR<sup>2</sup>, -O-테트라히드로피라닐, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>C(=O)R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>y</sub>R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -

CH=NNR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -CH=NOR<sup>2</sup>, CH=NR<sup>9</sup>, -CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2A</sup>, -P(=O)(OR<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>14</sup>, 및 탄소수 5 내지 7의 당당류 (여기서, 당당류의 각 히드록실기는 독립적으로 비치환되거나, H, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 2 내지 5의 알킬카르보닐옥시, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시로 치환됨)으로 이루어지는 군에서 선택된 1 내지 3의 기로 치환되며;

R<sup>18</sup>은 R<sup>2</sup>, 탄소수 1 내지 4의 티오알킬, 및 할로젠으로 이루어지는 군에서 선택되고;

A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>는 H, H; H, OR<sup>2</sup>; H, -SR<sup>2</sup>; H, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; 및 A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>가 함께 =O, =S, 및 =NR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택된 잔기를 형성하는 기로 이루어지는 군에서 선택되고;

B<sup>1</sup> 및 B<sup>2</sup>는 H, H; H, -OR<sup>2</sup>; H, -SR<sup>2</sup>; H, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; 및 B<sup>1</sup> 및 B<sup>2</sup>가 함께 =O, =S, 및 =NR<sup>2</sup>로 이루어지는 군에서 선택된 잔기를 형성하는 기로 이루어지는 군에서 선택되고; 단, A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>, 또는 B<sup>1</sup> 및 B<sup>2</sup> 쌍 중 적어도 하나는 =O를 형성하며;

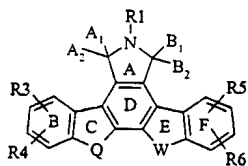
단, Q가 NH 또는 NR<sup>7A</sup>이고, 임의의 R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup> 기에서 m이 0이고 G가 결합이며 R<sup>8</sup>이 H이고, R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup>가 5원 또는 6원 고리의 위치 A에서 하나의 고리 헤테로 산소원자를 함유하면, B는 CHR<sup>17</sup> (여기서, R<sup>17</sup>은 치환된 또는 비치환된 알킬임)일 수 없으며,

또한, 화학식 I의 화합물은 하나의 R<sup>7</sup> 또는 R<sup>7A</sup> 기 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>7A</sup> 기 모두를 함유한다.

본 발명의 화합물은 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 모두를 포함한다.

바람직한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론은 하기 화학식 II로 표시된다.

<화학식 II>



화학식 I로 표시되는 화합물은 하기에서 화합물 (I)로 언급되며, 다른 화학식의 화합물에도 동일하게 적용된다.

본원에서 사용된, 용어 "카르보시클릭"은 고리 부분이 탄소원자로만 이루어진 시클릭기를 의미한다. 용어 "헤테로시클로" 및 "헤테로시클릭"은 고리 부분이 산소, 질소 또는 황과 같은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 시클릭 기를 의미한다.

본원에서 사용된, 용어 "알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소아밀, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 옥틸, 시클로프로필, 및 시클로펜틸과 같은 탄소수 1 내지 8의 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄의 알킬기를 의미한다. 알콕시, 알콕시카르보닐, 및 알킬아미노카르보닐기와 같은 알킬 함유기의 알킬 잔기는 상기 정의된 알킬과 동일한 의미를 갖는다. 저급 알킬기는 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 상기 정의된 알킬기이다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬을 포함하는 것을 의미한다. 알케닐기의 예에는 에틸 및 프로페닐기가 포함된다. 본원에서 사용된, 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬을 포함한다. 알킬닐기의 예에는 에틸닐 및 프로피닐기가 포함된다.

아실옥시기와 같은 아실 함유 기의 아실 잔기는 포름일, 아세틸, 프로파노일, 부티릴, 발레릴, 피발로일 또는 헥사노일과 같은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄의 알카노일기를 포함하는 것을 의미한다.

본원에서 사용된 용어 "아릴"은 페닐, 비페닐 및 나프틸과 같은 탄소수 6 내지 12의 기를 의미한다. 바람직한 아릴기에는 비치환된 또는 치환된 페닐 및 나프틸기가 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리 탄소원자가

O, N 또는 S와 같은 헤테로 (즉, 비-탄소) 원자로 치환된 아릴기를 나타낸다. 바람직한 헤테로아릴기에는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 및 벤조티아졸릴기가 포함된다.

용어 "아르알킬" (또는 "아릴알킬")은 아릴기를 함유하는 알킬기로 이루어진 탄소수 7 내지 15의 기를 나타낸다. 아르알킬기의 예에는 벤질, 펜에틸, 벤즈히드릴 및 나프틸메틸기가 포함된다. 아르알킬, 알콕시, 아릴알콕시, 히드록시알콕시, 알콕시-알콕시, 히드록시-알킬티오, 알콕시-알킬티오, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬 및 아실옥시기와 같은 치환체기 내에 함유된 알킬기 및 알킬 잔기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 알킬기는 1 내지 3의 독립적으로 선택된 치환체, 바람직하게는 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시-저급 알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알콕시-저급 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알콕시, 할로젠, 카르복실, 저급 알콕시카르보닐, 니트로, 아미노, 일- 또는 이-저급 알킬아미노, 디옥솔란, 디옥산, 디티올란, 디티온, 푸란, 락톤 또는 락탐을 갖는다.

치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 아르알킬기는 각각 바람직하게는 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 니트로, 아미노, 일- 또는 이-저급 알킬아미노, 및 할로젠인 1 내지 3의 독립적으로 선택된 치환체를 갖는다.

질소원자와 함께 형성된 헤테로시클릭기에는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디노, 모르폴리닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, N-메틸피페라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이미다졸, 이미다졸린, 옥사졸린, 옥사졸, 트리아졸, 티아졸린, 티아졸, 피라졸, 피라졸론, 옥사디아졸, 티아디아졸, 및 트리아졸기가 포함된다. 산소원자와 함께 형성된 헤테로시클릭기에는 푸란, 테트라히드로푸란, 피란, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥시난, 1,4-디옥시난, 1,3-옥사티난, 1,4-옥사티난, 1,3-옥사티올란, 및 테트라히드로피란기가 포함된다.

"히드록시알킬"기는 히드록실기가 부착된 알킬기이다. "히드록시알콕시"기는 히드록실기가 부착된 알콕시기이다. 할로젠에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다.

본원에서 사용된, 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로원자를 함유하는 아릴알킬기를 의미한다. 용어 "옥시"는 산소원자의 존재를 나타낸다. 따라서, "알콕시"기는 산소원자를 통하여 부착된 알킬기이며, "카르보닐옥시"기는 산소원자를 통하여 부착된 카르보닐기이다.

용어 "헤테로시클로알콕시"는 알킬 잔기에 헤테로시클로기가 부착된 알콕시기를 의미하고, 용어 "아릴알콕시"는 알킬 잔기에 아릴기가 부착된 알콕시기를 의미한다. 용어 "알킬카르보닐옥시"는 화학식  $-O-C(=O)-$ 알킬기를 의미한다.

본원에서 사용된, 용어 "알킬옥시-알콕시"는 알킬 잔기에 알킬옥시 치환체가 부착된 알콕시기를 나타낸다. 용어 "알콕시-알킬티오"는 알킬 잔기에 알콕시 치환체가 부착된 알킬티오기 (즉, 화학식  $-S-$ 알킬의 기)를 의미한다. 용어 "히드록시-알킬티오"는 알킬 잔기에 히드록시 치환체가 부착된 알킬티오기 (즉, 화학식  $-S-$ 알킬기)를 의미한다. 용어 "알콕시-알킬티오"는 알킬 잔기에 알콕시 치환체가 부착된 알킬티오기를 의미한다.

본원에서 사용된, 용어 "단당류"는 단당류로서의 일반적인 의미를 갖는다.

본원에서 사용된, 용어 "아미노산"은 아미노기 및 카르복실기 모두를 함유하는 분자를 나타낸다. 아미노산의 구현예에는  $\alpha$ -아미노산; 즉, 화학식  $HOOC-CH(NH_2)-$ (측쇄)의 카르복실산이 포함된다.

아미노산의 측쇄에는 자연 발생 및 비자연 발생의 잔기가 포함된다. 비자연 발생 (즉, 비자연)의 아미노산 측쇄는 예를 들면 아미노산 유사체로 자연적으로 발생하는 아미노산 측쇄 대신에 사용되는 잔기이다 (참조. 예를 들면 본원에 참고로 도입되는 Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, Inc, 1975, pages 73-75).

몇몇 바람직한 구현예에서, 화학식 I 및 II의 화합물에 대한 치환체기에는 카르복실기의 히드록실 잔기의 제거 후의 아미노산 잔기, 즉 화학식  $-C(=O)-CH(NH_2)-$  (측쇄)의 기가 포함된다.

화학식 I의 화합물 상에 존재하는 반응기는 보호기를 함유할 수 있다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 아미노산 측쇄 치환체는 벤질옥시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐기와 같은 보호기로 치환될 수 있다. 보호기는 그 자체가 히드록실기 및 카르복실기와 같은 반응기에 선택적으로 부착되거나 제거될 수 있는 화학적 반응기로 공지되어 있다. 이들 기는 화학적 화합물에 존재하여 화합물이 노출되는 화학적 반응 조건에서 그 반응기가 불활성화 되도록 한다.

임의의 다양한 보호기가 본 발명에 사용될 수 있다. 그러한 보호기 중 하나는 벤질옥시카르보닐 (Cbz; Z) 기이다. 본 발명에 따른 다른 바람직한 보호기는 문헌 (Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991)에서 발견된다.

시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 연구 및 치료 분야 모두를 포함하여 다양한 분야에서의 용도가 발견되는 중요한 기능적 약물 활성이 입증되었다. 이들 유도체는 치료제로서 유용하다. 본 화합물의 활성은 영양 인자 반응 세포의 기능 및(또는) 생존에 양성적인 효과를 나타낸다. 영양 인자 반응 세포, 즉 뉴우린성 계열의 세포의 기능 및(또는) 생존에 대한 효과는 임의의 하기 분석을 통하여 입증되었다. (1) 배양된 척수 콜린 아세틸트랜스퍼라제 ("ChAT") 분석; 또는 (2) 배양된 기저 전뇌 뉴우린 ChAT 활성 분석.

본원에서, 용어 "기능" 및 "생존"을 수식하기 위하여 사용된 용어 "효과"는 양성 또는 음성의 변경 또는 변화를 의미한다. 양성인 경우의 효과는 본원에서 "향상" 또는 "향상시키는"으로 언급될 수 있으며, 음성인 경우의 효과는 본원에서 "억제" 또는 "억제하는"으로 언급될 수 있다.

본원에서 사용된, 용어 "향상" 또는 "향상시키는"은 용어 "기능" 또는 "생존"을 수식하기 위하여 사용될 때, 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 또는 이소인돌론 화합물의 존재가 그 화합물의 부재하에서와 비교할 때 영양 인자 반응 세포의 기능 및(또는) 생존에 대하여 양성적인 효과를 갖는 것을 의미한다. 예를 들면, 제한하기 위한 것은 아니지만, 예를 들면 콜린성 뉴우린의 생존과 관련하여 상기 화합물은 처리된 집단이 비처리된 집단보다 더욱 긴 기간동안의 반응성을 갖는다면 그러한 화합물이 제시되지 않은 콜린성 뉴우린 집단과 비교하여 죽음 (예를 들면, 손상, 질환 상태, 퇴행 상태, 또는 자연적인 진전에 기인한)의 위험 없이 콜린성 뉴우린 집단의 생존의 향상시키는 것으로 입증될 것이다.

본원에서 사용된, "억제하다" 및 "억제"는 지정된 물질의 특정 반응 (예를 들면, 효소 활성)이 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 또는 이소인돌론 화합물의 존재하에서 현저히 감소됨을 의미한다.

본원에서 사용된, 용어 "trk"는 trk A, trk B 및 trk C을 포함하는 고친화도의 뉴로트로핀 수용체 계열 및 뉴우로트로핀이 결합될 수 있는 다른 막 관련 단백질을 의미한다.

본원에서 사용된, VEGFR의 억제는 예를 들면 충실성 종양과 같은 암, 자궁내막증, 당뇨병 망막병증, 건선, 혈관모세포종 뿐만 아니라 다른 안과 질환 및 암과 같은 혈관형성이 중요한 역할을 하는 질환에서의 용도를 함축한다.

trk의 억제는 예를 들면 전립선 암 및 양성 전립선 과형성과 같은 전립선 질환, 및 염증성 통증의 치료에서의 용도를 함축한다.

혈소판 유래의 성장 인자 수용체 (PDGFR)의 억제는 예를 들면, 다양한 형태의 종양, 류마티스성 관절염, 폐 섬유증, 골수 섬유증, 이상 창상 치유, 아테롬성 동맥경화증, 개협착증, 후-혈관성형 등과 같은 심혈관 말단점와 관련된 질환에서의 용도를 함축한다.

본원에서 사용된, 용어 "암" 및 "암의"는 포유류에서 세포의 임의의 악성 증식을 의미한다. 그 예에는 전립선, 양성 전립선 과형성, 난소, 유방, 뇌, 폐, 십이지장, 결장직장, 위장, 위, 충실성 종양, 머리 및 목, 신경모세포종, 신장세포 암종, 임파종, 백혈병, 조혈 시스템의 다른 인식된 악성종양 및 다른 인식된 암이 포함된다.

본원에서 사용된 용어 "뉴우린", 및 "뉴우린 계열의 세포" 및 "뉴우린성 세포"에는 단일 또는 다중 전달자 및(또는) 단일 또는 다중 기능을 갖는 외인성 뉴우린 유형의 집단이 포함되나, 이들에 제한되지 않으며, 바람직하게는 이들은 콜린성 및 감각 뉴우린이다. 본원에서 사용된, "콜린성 뉴우린"은 뉴로트랜스미터가 아세틸콜린인 중추신경계 (CNS) 및 말초 신경계 (PNS)의 뉴우린을 의미하며, 그 예는 기저 전뇌, 선조, 및 척수 뉴우린이다. 본원에서 사용된, "감각 뉴우린"에는 예를 들면 피부, 근육 및 관절로부터의 환경 신호 (예를 들면, 온도, 운동)에 대해 반응하는 뉴우린이 포함되며, 그 예는 후근 신경절 유래의 뉴우린이다.

본원에서 정의된 "영양 인자 반응 세포"는 영양 인자가 특이적으로 결합할 수 있는 수용체를 포함하는 세포이며, 그 예에는 뉴우런 (예를 들면, 콜린성 및 감각 뉴우런) 및 비-뉴우런성 세포 (예를 들면, 단핵구 및 중양 세포)가 포함된다.

본원에서 설명된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 예를 들면 효소 활성 억제제의 연구 및 치료적 분야 모두에서 용도가 발견된다. 예를 들면, 연구 환경에서 상기 화합물은 세린/트레오닌 또는 티로신 단백질 키나제 (예를 들면, PKC, trk 티로신 키나제)의 억제가 관련 질병 및 질환의 기작면에서 작용하는 역할에 대한 이해를 향상시키기 위한 분석 및 모델의 개발에 사용될 수 있다. 치료적 분야에서, 이들 효소 활성을 억제하는 상기 화합물은 암과 같은 질환과 관련하여 이들 효소의 해로운 결과를 억제하는 데 사용될 수 있다.

하기 실시예에서 입증되는 것처럼, 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물을 사용하는 효소 활성의 억제는 예를 들면 하기 분석법을 사용하여 측정될 수 있다.

1. trkA 티로신 키나제 활성 억제 분석;
2. 전체 세포 준비물에서 NGF-자극된 trk 인산화의 억제;
3. 혈관 내피세포 성장 인자 수용체 (VEGFR) 키나제 억제 분석;
4. PKC 활성 억제 분석;
5. PDGFR 억제 분석.
6. 척수 ChAT 활성의 향상.

개시된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 포유류, 예를 들면 인간에서의 뉴우런성 계열의 세포의 기능 및(또는) 생존을 향상시키기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 면에서, 상기 화합물은 개별적으로 또는 다른 융합 피롤로카르바졸 및(또는) 인돌로카르바졸과 함께, 또는 지정된 세포의 기능 및(또는) 생존에 관하여 영향을 미칠 수 있는 것으로 입증된 다른 이로운 분자와 배합하여 이용될 수 있다.

본 발명의 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론은 특히 치료제로서 유용하다. 특히, 본 화합물은 단백질 키나제 억제에 유용하다. 상기 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론은, 예를 들면 ab1, AKT, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, chk1, chk2, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK(Eph), ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, mlk1, mlk2, mlk3, DLK, trkA, trkB, trkC, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, tau, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie<sub>1</sub>, tie<sub>2</sub>, UL97, Yes 및 Zap70에서 선택된 키나제를 억제할 수 있다.

따라서, 본 발명의 화합물의 특성은 치료 분야에서 이롭다. 특정 효소에 대한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 활성은 이들 효소의 해로운 결과와 경쟁하도록 개발될 수 있다. 예를 들면, 혈관 내피세포 성장 인자 수용체 (VEGFR)의 억제는 예를 들면, 암 (예를 들면, 충실성 종양 및 조혈세포/임파구 악성종양), 자궁내막증, 당뇨병 망막병증, 건선, 혈관모세포종과 같이 혈관형성이 중요한 역할을 하는 질환 뿐만 아니라 다른 안과 질환 및 암에서의 용도를 함축한다. trk의 억제는 예를 들면, 전립선 암 및 양성 전립선 과형성과 같은 전립선 질환, 및 염증성 통증의 치료에서의 용도를 함축한다. 혈소판 유래의 성장 인자 수용체 (PDGFR)의 억제는 예를 들면 다양한 형태의 종양, 류마티스성 관절염, 폐 섬유증, 골수섬유증, 이상 창상 치유, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 후혈관성형술 재협착증 등과 같은 심혈관 말단점과 관련된 질환에서의 용도를 함축한다. 혼합 계열의 키나제 (MLK)의 억제는 예를 들면, 알츠하이머 질환, 운동 뉴우런 장애 (예를 들면, 근위축성 측삭 경화증); 파킨슨씨병; 뇌혈관성 장애 (예를 들면, 발작, 허혈); 헌팅턴스 질환; AIDS 치매; 간질; 다발성 경화증; 당뇨병 신경병증을 포함하는 말초 신경병증 (예를 들면, 화학요법 관련 말초 신경병증에서 DRG 뉴우런에 영향을 미치는); 흥분성 아미노산에 의하여 유도되는 질환; 및 뇌 또는 척수의 진탕성 또는 침투성 손상과 관련된 질환에서의 용도를 함축한다.

섬유형성 성장 인자 수용체 키나제 (FGFR)의 억제는 예를 들면, 재협착증, 후-혈관성형 재협착증, 아테롬성 동맥경화증, 폐 섬유증, 전립선 암, 유방암, 이상 창상 치유 및 양성 전립선 과형성을 포함하는 다양한 암에 대한 용도를 함축한다.

시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 활성은 또한 뉴우런의 생존을 촉진함으로써 영양 인자 반응 세포의 기능 및 생존에 대하여 양성의 효과를 가질 수 있다. 콜린성 뉴우런의 생존과 관련하여, 예를 들면 상기 화합물은 콜린성 뉴우런의 생존과 관련하여 상기 화합물이 처리된 집단이 비처리된 집단보다 더욱 긴 기간동안의 반응성을 갖는다면 그러한 화합물이 제시되지 않은 콜린성 뉴우런 집단과 비교하여 죽음의 위험 (예를 들면, 손상, 질환 상태, 퇴행성 질환, 또는 자연적인 진행에 기인한)에서 콜린성 뉴우런 집단의 생존의 보존할 수 있다.

여러 뉴우런성 질환은 죽거나, 손상되거나, 기능적으로 손상되거나, 액손 퇴행의 진행중에 있거나, 죽을 위험이 있는 등의 뉴우런성 세포를 특징으로 한다. 이들 질환에는 알츠하이머 질환, 운동 뉴우런 장애 (예를 들면, 근위축성 측삭 경화증); 파킨슨씨병; 뇌혈관성 장애 (예를 들면, 발작, 허혈); 헌팅톤스 질환; AIDS 치매; 간질; 다발성 경화증; 당뇨병성 신경병증을 포함하는 말초 신경병증 (예를 들면, 화학요법과 관련된 말초 신경병증에서 DRG 뉴우런에 영향을 미치는 것); 흥분성 아미노산에 의하여 유도되는 질환; 및 뇌 또는 척수의 진탕성 또는 침투성 손상과 관련된 질환이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.

이외에, Src, raf, 및 사이클린 의존성 키나제 (CDK) 1, 2, 4 및 6과 같은 세포주기 키나제 및 체크포인트 키나제 (예컨대, chk 1 및 chk2)의 억제제가 종양의 치료에 유용할 수 있다. CDK2 키나제의 조절은 재협착증의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 CDK5 또는 GSK3 키나제의 조절은 알츠하이머 질환의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 c-Src 키나제의 조절은 골다공증의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 GSK-3 키나제의 조절은 타입-2 당뇨병의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 p38 키나제의 조절은 염증의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 TIE-1 또는 TIE-2 키나제의 조절은 혈관형성의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 UL97 키나제의 조절은 바이러스 감염의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 CSF-1R 키나제의 조절은 골 및 조혈세포 질환의 치료에 유용할 수 있다. 하나 이상의 Lck 키나제의 조절은 자가면역 질환 및 이식거부 반응의 치료에 유용할 수 있다. 토포이소머라제 Topo-I 또는 Topo II의 조절은 암의 치료에 유용할 수 있다.

ChAT는 뉴로트랜스미터 아세틸콜린의 합성을 촉매하며, 기능성 콜린성 뉴우런에 대한 효소 마커로서 고려된다. 기능성 뉴우런은 또한 생존할 수 있다. 뉴우런 생존은 살아있는 뉴우런에 의한 염료 (예를 들면, 칼세인 AM)의 특이 흡수 및 효소적 전환을 정량화함으로써 분석된다.

본원에 개시된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 그들의 다양한 용도 때문에 여러 분야, 예를 들면 연구 분야에서의 용도가 발견된다. 상기 화합물은 뉴우런성 세포 생존, 기능, 식별을 위한 시험관 조건의 모델 개발, 또는 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물과 유사한 활성을 갖는 다른 합성 화합물을 선별하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 의하여 제공되는 화합물은 약물학적 연구 프로그램에서의 체계의 활성을 측정하기 위한 실험 또는 분석을 위한 표준물 또는 대조 화합물로서 유용하거나, 그렇지 않으면 기능적 반응과 관련된 분자 표적물을 조사, 정의 및 결정하기 위한 연구 환경에 이용될 수 있다. 예를 들면, 특정 세포내 기능 (예를 들면, 유사분열)과 관련된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 또는 이소인돌론 화합물을 방사성 표지함으로써 유도체가 결합하는 표적물 자체가 특성화되고, 단리되고, 정제될 수 있다.

상기 화합물은 특히 영양 반응 세포, 예를 들면 콜린성 뉴우런의 영양 인자 유도 활성을 강화하는 데 유용할 뿐만 아니라, 다른 뉴우런성 세포 유형, 예를 들면 도파민성 또는 글루타민성에 대한 생존 촉진제로서 기능할 수 있다. 성장 인자는 작은 GTP 결합 단백질인 ras, rac, 및 cdc42의 신호전달 캐스케이드 하류에 의해 뉴우런의 생존을 조절할 수 있다 (Denhardt, D. T., *Biochem. J.*, 1996, 318, 729). 구체적으로, ras 활성화는 생물학적 성장과 분화 과정에 연결된 세포의 수용체-활성화된 키나제 (ERK)의 인산화 및 활성화를 초래한다. rac/cdc42의 자극은 JNK 및 p38의 활성화 증가, 스트레스와 관련된 반응, 세포예정사 및 염증을 초래한다. 성장 인자 반응이 주로 ERK 경로를 통하지만, 이러한 후자의 과정에 영향을 미쳐 성장 인자 강화 생존 특성을 모방할 수 있는 뉴우런성 생존의 대안적인 기작을 초래할 수 있다 (Xia et al., *Science*, 1995, 270, 1326). 상기 화합물은 또한 성장 인자 매개 생존과 관련된 뿐만 아니라 구별되는 기작, 예를 들면 세포예정사에 의한 세포 치사 과정의 억제에 의해 생존을 초래할 수 있는 JNK 및 p38 MAPK 경로의 억제에 의해 뉴우런성 및 비-뉴우런성 세포에 대한 생존 촉진제로서 기능할 수 있다.

본 발명 화합물은 감소된 ChAT 활성 또는 척수 운동 뉴우런의 치사 또는 손상과 관련된 질병의 치료에 유용할 뿐만 아니라, 예를 들면, 중추 및 말초 신경계, 면역계의 세포예정사에 의한 세포 치사와 관련된 질환 및 염증 질환에서의 용도를 갖는다.

본원에서 설명된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 또한 많은 암과 같은 악성 세포 증식을 포함하는 질환 상태의 치료에서의 용도가 발견될 수 있다.

추가 설명의 위하여, 화합물은 관련 질병 및 질환의 기작 면에서 억제 작용하는 역할에 대한 이해를 더 향상시키기 위한 분석 및 모델의 개발에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 본원에서 설명된 분석과 같은 진단 분석에서의 진단 시약으로서 유용하다.

화합물 (I)의 제약상 허용되는 염에는 제약상 허용되는 산 부가염, 금속염, 암모늄염, 유기 아민 부가염 및 아미노산 부가염이 포함된다. 산 부가염의 예는 염산염, 황산염 및 인산염과 같은 무기산 부가염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르 트레이트, 시트레이트 및 락테이트와 같은 유기산 부가염이며; 금속염의 예는 리튬염, 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염, 알루미늄염, 및 아연염이고; 암모늄염의 예는 암모늄염 및 테트라 메틸암모늄염이며; 유기 아민 부가염의 예는 모르폴린 및 피페리딘과의 염이고; 아미노산 부가염의 예는 글리신, 페닐알라닌, 글루탐산 및 리신의 염이다.

본원에서 제공된 화합물은 제약상 허용되는 비독성의 부형제 및 담체와의 혼합물로서 제약 조성물로 제형될 수 있다. 이러한 조성물은 비경구 투여, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태; 또는 경구 투여, 특히 정제 또는 캡슐의 형태; 또는 비강내 투여, 특히 분말, 비강 액적 또는 에어로졸의 형태; 또는 피부를 통한, 예를 들면, 경피 패치로 사용하기 위하여 제조될 수 있다.

상기 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 투여될 수 있으며, 제약 업계에 잘 공지된, 예를 들면, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980))에서 설명된 임의의 방법에 의하여 제조될 수 있다. 비경구 투여용 제형은 공통의 부형제로서 멸균수 또는 식염수, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 오일 및 식물성 오일, 수소화 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 특히, 이상용성의 생분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 활성 화합물의 방출을 조절하는 유용한 부형제일 수 있다. 이러한 활성 화합물의 잠재적으로 유용한 다른 비경구용 전달 시스템에는 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프, 이식 가능한 주입 시스템 및 리포솜이 포함된다. 흡입 투여용 제형은 부형제로서 예를 들면 락토스를 함유할 수 있으며, 예를 들면 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 비강 액적 형태로 투여하기 위한 오일 용액이거나 비강내 투여되는 겔일 수 있다. 비경구 투여용 제형은 또한 구강 투여의 경우 글리코콜레이트, 직장 투여의 경우 살리실레이트, 또는 질내 투여의 경우 시트르산을 포함할 수 있다. 경피 패치용 제형은 바람직하게는 친유성 에멀션이다.

본 발명의 화합물은 유일한 활성 제제로서 제약 조성물에 사용될 수 있다. 이외에, 다른 활성 성분, 예를 들면 질환 또는 질병에서 뉴우런의 생존 또는 액손의 재생을 촉진하는 다른 성장 인자 와의 배합물로 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 경구 또는 비경구, 예를 들면 연고 또는 주사제로서 투여될 수 있다. 치료적 조성물에서 본 발명의 화합물의 농도는 달라질 수 있다. 농도는 투여될 약물의 총 투여량, 사용되는 화합물의 화학적 특성 (예를 들면, 소수성), 투여 경로, 환자의 연령, 체중 및 증상 등과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은 비경구 투여용의 경우 통상적으로 약 0.1 내지 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성의 생리적 완충 용액으로 제공된다. 통상적인 투여량 범위는 일일 약 1 mg 내지 약 1 µg/kg 체중이고; 바람직한 투여량 범위는 일일 약 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 체중, 및 바람직하게는 일일 1 내지 4회로 1회 약 0.1 내지 20 mg/kg이다. 투여될 약물의 바람직한 투여량은 질환 또는 질병의 유형 및 진단 정도, 특정 환자의 전체적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능 및 화합물 부형제의 제형 및 그의 투여 경로와 같은 변수에 따라 달라진다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 약물학적 활성 및 투여 목적에 따라 단독으로, 또는 다양한 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 제약 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 제약상 허용되는 담체와 균일하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 투여에 적합한 조성물의 형태에 따라 넓은 범위의 형태를 취할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 경구 또는 비경구 투여용에 적합한 단위 투여 형태로 제조된다. 비경구 투여를 위한 형태에는 연고 및 주사제가 포함된다.

정제는 락토스, 글루코스, 수크로스, 마니톨 및 메틸 셀룰로오스와 같은 부형제, 전분, 나트륨 알기네이트, 칼슘 카르복시 메틸 셀룰로오스 및 결정성 셀룰로오스와 같은 붕괴제, 마그네슘 스테아레이트 및 활석과 같은 윤활제, 젤라틴, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제, 수크로스 지방산 에스테르 및 솔비톨 지방산 에스테르와 같은 계면활성제 등을 사용하여 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 각 정제는 15 내지 300 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 바람직하다.

과립은 락토스 및 수크로스 및 같은 부형제, 전분과 같은 붕괴제, 젤라틴과 같은 결합제 등을 사용하여 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 분말은 락토스 및 마니톨과 같은 부형제 등을 통상적인 방식으로 사용하여 제조될 수 있다. 캡슐은 젤라틴, 물, 수크로스, 아라비아 검, 솔비톨, 글리세린, 결정성 셀룰로오스, 스테아산 마그네슘, 활석 등을 통상적인 방식으로 사용하여 제조될 수 있다. 각 캡슐은 15 내지 300 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 바람직하다.

시럽 제제는 수크로스와 같은 당, 물, 에탄올, 등을 통상적인 방식으로 사용하여 제조될 수 있다.

연고는 바세린, 액체 파라핀, 라놀린 및 마크로골과 같은 연고 기재, 나트륨 라우릴 락테이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 솔비탄 모노-지방산 에스테르, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 아라비아 검과 같은 유화제 등을 통상적인 방식으로 사용하여 제조될 수 있다.

주사 제제는 물, 생리적 식염수, 식물성 오일 (예를 들면, 올리브유 및 땅콩유), 에틸 올레이트 및 프로필렌 글리콜과 같은 용매, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 살리실레이트 및 우레탄과 같은 용해제, 염화나트륨 및 글루코스와 같은 등장화제, 페놀, 크레솔, p-히드록시벤조산 에스테르 및 클로로부탄올과 같은 방부제, 아스코르브산 및 나트륨 피로술파이트와 같은 산화방지제 등을 통상적인 방식으로 사용하여 제조될 수 있다.

본 발명은 본 발명을 밝히기 위한 하기 실시예를 사용하여 더 설명된다. 이들 실시예는 본 발명의 내용을 제한하는 것으로 의도되거나 제작된 것이 아니다.

**실시예**

<실시예 1>

trkA 티로신 키나제 활성의 억제

선택된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물을 앞서 설명된 ELISA-기초 분석법 (Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996)을 사용하여 바칼로바이러스 발현된 인간 trkA 세포질 영역의 키나제 활성을 억제하는 능력에 대하여 시험하였다. 요약하면, 96-웰 미량 플레이트를 기질 용액 (재조합 인간 포스포리파제 C- $\gamma$ 1/글루타티온 S-트랜스퍼라제 융합 단백질 (Rotin et al., EMBO J., 11:559-567, 1992)으로 도포하였다. 억제 연구는 50 mM Hepes, pH 7.4, 40  $\mu$ M ATP, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1%의 BSA, 2%의 DMSO, 및 다양한 농도의 억제제를 함유하는 100  $\mu$ l의 분석 혼합물에서 수행하였다. trkA 키나제를 첨가하여 반응을 개시하고, 37 °C에서 15분 동안 진행하였다. 이어서, 포스포티로신에 대한 항체 (UBI)를 첨가하고, 이어서 2차 효소-공액 항체인 알칼리 포스파타제-표지 염소 antII-생쥐 IgG (바이오-래드)를 첨가하였다. 결합된 효소의 활성은 증폭된 검출 시스템 (킵코-BRL)을 통하여 측정하였다. 억제 데이터는 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism)에서 S자형 투여량-반응 (가변 기울기) 방정식을 사용하여 분석하였다. 키나제 활성의 50% 억제를 초래하는 농도를 "IC<sub>50</sub>"으로 언급한다. 그 결과를 표 1에 요약하였다.

**[표 1a]**

**trk 키나제 활성에 대한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 억제 효과**

화합물 번호	IC <sub>50</sub> nM (%억제, 300 nM)
11-01a	92
11-01C	163
11-02	64
11-03	72
11-04	8
11-05	130
11-06	90
11-07	19
11-09	134
11-10	182
11-11	139

11-12	241
11-13	186
11-14	(32)
11-15	(26)
11-16	(38)
11-17	(33)
11-18	(45)
11-19	162
11-20	(39)
11-21	15
11-22	95
11-23	19
11-24	(34)
11-25	(27)
11-26	45
11-27	166
11-28	138
11-29	16
11-30a	214
11-30b	(32)
11-31	173
11-33	153
11-34	(38)
11-35	78
11-36	20
11-37	191
11-38	405
11-40a	54
11-40b	59
11-42	149
11-43	110
11-44	80

[표 1b]

화합물 번호	IC <sub>50</sub> nM (%억제, 300 nM)
11-45a	(27)
11-45b	(19)
11-47	44
11-48	(46)
11-49	321
11-50	113
11-51a	(56)
11-51bc	(56)
11-51d	(58)
11-52	27
11-53	8
11-54	59
11-55a	(09)
11-55b	315

11-56	(12)
11-59	(10)
11-58	(23)
11-62	(27)
11-63	(28)
11-64	399
11-65	320
11-66	(53)
11-67	555
11-68	245
11-69	24

<실시예 2>

전체 세포 준비물에서 NGF-자극된 trk 인산화의 억제

선택된 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물에 의한 trk의 NGF-자극된 인산화의 억제는 앞서 설명된 것 (참조. 미국특허 제5,516,771호)으로부터 하기 설명된 변경된 절차를 사용하여 수행하였다. trkA로 형질전환된 NIH3T3 세포를 100 mm 접시에서 성장시켰다. 화합물 (100 nM 및 1 μM)을 함유하는 혈청 무함유의 0.05% BSA-DMEM 또는 DMSO (대조군으로 첨가)로 배지를 대체하여 1시간 동안 37 °C에서 서브콘플루언트 세포를 혈청 고갈시켰다. 이어서 5분 동안 10 ng/ml의 농도로 NGF (Harlan/Bioproducts for Science)를 세포에 첨가하였다. 세포를 분해제 및 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액에서 세포용해시켰다. 투명해진 세포 용해물을 BCA 방법을 사용하여 단백질에 대하여 일반화시키고, antII-trk 항체와 면역침전시켰다. trk의 카복시 말단의 14 아미노산에 해당하는 펩티드에 대한 폴리클로날 antII-trk 항체를 제조하였다 (Martin-Zanca et al., Mol. Cell. Biol. 9: 24-33, 1989). 면역 복합체를 단백질 A 세파로스 비드 상에서 모으고 (Sigma Chem. Co., 미조리주 세인트 루이스), SDS 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE)으로 분리하고, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 (PVDF) 막에 옮겼다. 상기 막을 antII-포스포티로신 항체 (UBI)와 면역블로팅하고, 이어서 홍당무 퍼옥시다제 연결된 염소 antII-생쥐 IgG (바이오-레드 레이보레이토리즈, 캘리포니아주 허큘러스)와 반응시켰다. 인산화된 단백질을 ECL (애머삼 라이프 사이언스, 인크., 일리노이주 알링톤 하이즈)을 사용하여 가시화하였다. trk 단백질 밴드 면적을 측정하고 NGF-자극된 대조군에 비교하였다. trk 단백질 밴드의 %감소를 기준으로 하는 사용된 억제 점수 시스템은 다음과 같다: 0 = 감소 없음; 1 = 1 내지 25%; 2 = 26 내지 49%; 3 = 50 내지 75%; 4 = 76 내지 100%. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

**[표 2]**

NIH3T3 세포에서 NGF-자극된 trkA 인산화에 대한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 효과

화합물 번호	세포 점수	
	100 nM	1 μM
11-04	1	2
11-06	1	2
11-07	1	2
11-21	2	4
11-23	2	4
11-26	2	4
11-29	0	4
11-35	0	3
11-36	1	4
11-38	2	2
11-47	1	3
11-52	2	3
11-53	4	4

11-54	2	4
-------	---	---

<실시예 3>

혈관 내피세포 성장 인자 수용체 키나제 활성의 억제

시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물을 상기 설명된 trkA 키나제 ELISA 분석법에 설명된 절차를 사용하여 바칼로바이러스-발현된 VEGF 수용체 (인간 flk-1, KDR, VEGFR2) 키나제 영역의 키나제 활성에 대한 억제 효과에 대하여 조사하였다. 50 mM Hepes, pH 7.4, 40 μM ATP, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, 2% DMSO, 및 다양한 농도의 억제제로 이루어진 키나제 반응 혼합물을 PLC-γ/GST-도포된 플레이트로 옮겼다. VEGFR 키나제를 첨가하고, 반응을 15 분 동안 37 °C에서 진행하였다. 인산화된 산물의 검출은 anti-포스포티로신 항체 (UBI)를 첨가하여 달성하였다. 2차 효소-공액 항체를 전달하여 항체-인산화 PLC-γ/GST 복합체를 포획하였다. 결합된 효소의 활성은 증폭된 검출 시스템 (김코-BRL)을 통하여 측정하였다. 억제 데이터는 그래프패드 프리즘에서 S자형의 투여량-반응 (가변 기울기) 방정식을 사용하여 분석하였다. 그 결과를 표 3에 요약하였다.

**[표 3]**  
VEGF 수용체 키나제 활성에 대한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 억제 효과

화합물 번호	IC <sub>50</sub> nM (%억제, 300 nM)
11-01b	266
11-01c	168
11-06	(56)
11-17	(33)
11-19	(46)
11-23	79
11-26	(48)
11-30a	(59)
11-34	(52)
11-35	(55)
11-36	846
11-38	5103
11-40b	1419
11-42	1386
11-44	>1000
11-45b	>1000
11-46	8072
11-51a	170
11-51bc	(62)
11-51d	(48)
11-53	209
11-54	122
11-55a	(30)
11-55b	1884
11-57	380
11-60	(45)
11-64	(20)
11-65	(26)
11-66	(56)
11-67	(65)
11-68	(31)

11-69	(49)
-------	------

<실시예 4>

단백질 키나제 C 활성의 억제

단백질 키나제 C 활성은 밀리포아 멀티스크린 TCA를 사용하여 문헌 (Pitt, A. M. 및 Lee, C. (J. Biomol. Screening, 1: 47-51,1996))에서 설명된 "플레이트 상" 분석법으로 평가하였다. 분석은 96-웰 멀티스크린-DP 플레이트 (밀리포아)에서 수행하였다. 각 40 ml 분석 혼합물은 20 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mM EGTA, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 80 mg/ml 포스파티딜 세린, 3.2 mg/ml 디올레인, 200 mg/ml 히스톤 H-1 (플루카), 5 mM [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP, 1.5 ng 단백질 키나제 C (UBI; a, b, g의 혼합 이소자임), 0.1% BSA, 2% DMSO, 및 실험 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 화합물을 함유하였다. 반응을 37 °C에서 10분 동안 진행한 후, 빙냉의 50% 트리클로로아세트산을 첨가하여 켈칭하였다. 플레이트를 4 °C에서 30분 동안 평형시킨 후, 빙냉의 25% TCA를 사용하여 세척하였다. 신틸레이션 콕테일을 플레이트에 첨가하고, Wallac MicroBeta 1450 PLUS 신틸레이션 계수기를 사용하여 방사선량을 측정하였다. IC<sub>50</sub> 값은 데이터를 그래프패드 프리즘에서 S자형 투여량-반응 (가변 기울기) 방정식에 적용하여 계산하였다. 그 결과를 표 4에 요약하였다.

**[표 4]**

단백질 키나제 C 활성에 대한 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 억제 효과

11-02	7500
11-03	4071
11-04	>10,000
11-07	7116
11-10	1574
11-14	>10,000
11-15	>10,000
11-21	>10,000
11-23	644
11-26	2070
11-29	2077
11-33	1039
11-35	>10,000
11-36	>10,000
11-38	>10,000
11-42	6229
11-47	1534
11-53	2205
11-61	1359
11-62	(27)
11-63	(28)
11-64	1230
11-65	(20)
11-66	(31)
11-67	540

<실시예 5>

혈소판 유래의 성장 인자 수용체 키나제 활성의 억제

상기 설명된 trkA 키나제 ELISA 분석법을 사용하여 바콜로바이러스-발현된 PDGFβ 수용체 키나제 영역의 키나제 활성에 대한 억제 효과에 대하여 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물을 조사하였다. 분석은 기질 (PLC-γ/GST)-도포된 96-웰 미량 플레이트에서 수행하였다. 각 100 μl의 분석 혼합물은 50 mM HEPES, pH 7.4, 20 μM ATP, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, 2% DMSO 및 다양한 농도의 억제제를 함유하였다. 예비인산화된 재조합체 인간 효소 (10 ng/ml PDGFRβ)의 첨가에 의하여 반응을 개시하고, 37 °C에서 15분 동안 반응을 진행하였다. 예비인산화된 효소는 20 μM ATP 및 10 mM MnCl<sub>2</sub>를 함유하는 완충액에서 1시간 동안 4 °C에서 반응시켜 사용에 앞서 제조하였다. 인산화된 산물의 검출은 홍당무 퍼옥시다제 (HRP)-공액된 antiII-포스포티로신 항체 (UBI)를 첨가하여 수행하였다. 3,3'-5,5'-테트라메틸 벤지딘 및 과산화수소를 함유하는 HRP 기질 용액을 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 동안 반응시켰다. 산을 사용하여 반응을 쉐킹하고, 그 결과의 흡광도를 Microplate Bio-kinetics Reader (Bio-Tek Instrument EL 312e)를 사용하여 450 nm에서 기록하였다. 억제 데이터는 S자형 투여량-반응 (가변 기울기) 방정식을 사용하여 그래프패드 프리즘에서 분석하였다. 그 결과를 표 5에 요약하였다.

**[표 5]**  
시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 PDGFRβ 억제 효과

화합물 번호	IC <sub>50</sub> nM (%억제, 300 nM)
11-17	(47)
11-23	648
11-52	(45)
11-64	(29)
11-65	(05)
11-66	(21)
11-67	(23)
11-68	(0)
11-69	(18)

<실시예 6>

척수 ChAT 활성의 향상

상기 설명한 것처럼, ChAT는 기능성 콜린성 뉴우런에 대한 특이적인 생화학적 표지이다. 콜린성 뉴우런은 해마 형성, 후각 핵, 다리사이핵, 피질, 편도핵 및 흥선 부분으로의 주요한 콜린성 투입을 나타낸다. 척수에서, 운동 뉴우런은 ChAT를 함유하는 콜린성 뉴우런이다 (Phelps et al., J. Comp. Neurol. 273: 459-472 (1988)). ChAT 활성은 콜린성 뉴우런의 생존 및(또는) 기능에 대한 뉴트로핀 (예를 들면, NGF 또는 NT-3)의 효과를 연구하기 위하여 사용되었다. 또한, ChAT 분석은 콜린성 뉴우런 내에서 ChAT 수준 조절의 지시로서 제공된다.

시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론 화합물은 분리된 쥐 배 척수 배양물 분석에서 ChAT 활성을 증가시켰다 (표 6). 예를 들면, 이들 분석에서, 화합물을 직접 분리된 척수 배양물에 첨가하였다. ChAT 활성을 대조군 활성의 120% 이상으로 증가시키는 화합물을 활성으로 고려하였다. 결과를 표 6에 요약하였다.

**[표 6]**  
시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론에 의한 척수 ChAT 활성의 향상

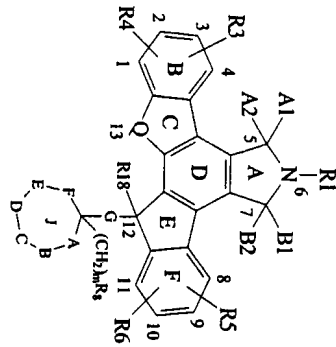
척수 ChAT (%대조군)		
화합물	30 nM에서의 활성	최대 활성
II-20	132	500 nM에서 191

방법: 태아 쥐 척수 세포를 분리하고, 문헌 (Smith et al., J. Cell Biology 101: 1608-1621 (1985); Glicksman et al., J. Neurochem. 61: 210-221 (1993))에서 설명된 것처럼 실험을 수행하였다. 분리된 세포를 표준 트립신 분리 기술 (Smith et. al., 상기 문헌)에 의하여 쥐로부터 절개된 척수 (배발생 14 내지 15일)로부터 제조하였다. 세포를 폴리-1-오르니틴 피복된 플라스틱 조직 배양 웰 상에서 0.05% 소태아 혈청 알부민 (BSA)가 보충된 혈청 무함유 N2 배지에서  $6 \times 10^5$  세포/cm<sup>2</sup>로 도말하였다 (Bottenstein et al., PNAS USA 76: 514-517 (1979)). 배양물을 37 °C에서 5% CO<sub>2</sub>/95% 공기의 습윤 분위기하에서 48 시간 동안 반응시켰다. ChAT 활성은 폰넘 절차 (Fonnum, J. Neurochem. 24: 407-409 (1975))의 변형을 사용하여 맥마나만 등 및 글릭스만 등의 문헌 (McManaman et al., Developmental Biology 125: 3II-320 (1988) ; Glicksman et al., J. Neurochem., 상기 문헌)에 따라 시험관 조건하에서 2일 후에 측정하였다.

실시예에서 설명된 화학식 II의 화합물을 표 7 및 8에 열거하였다. 표 7에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>6</sup>은 H이고; Q는 NH (화합물 II-68 및 II-69 (여기서, Q는 NC(=O)NHEt임) 제외)이고, G는 결합이다. 표 8에서, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>8</sup>은 H이고; W는 CH<sub>2</sub>이며, m은 0이고, G는 CH<sub>2</sub>이다.

화합물 II-64 내지 II-67은 표 9에서 설명된다. 표 9에서, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 및 R<sup>6</sup>은 H이고; A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>는 H, H이며; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>는 O이다.

[표 7a]



화합물 번호	A1A2	B1B2	R3	R5	R18	m	R8	A	B	C	D	E	F	설명
H-02	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	N(B)	결합	CH2	CH2	부분인쇄
H-03	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	O	결합	CH2	CH2	부분인쇄의 혼합물
H-04	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	결합	CH2	결합	부분인쇄
H-05	H2	O	H	H	H	0	H	O	C(=O)	CH2	결합	CH2	결합	부분인쇄
H-06	H2	O	H	H	H	0	H	O	C(=O)	CH2	결합	CH2	결합	부분인쇄
H-07	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	결합	CH2	결합	부분인쇄

[표 7b]

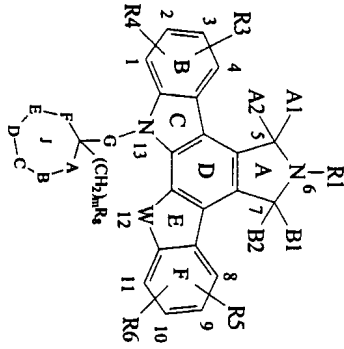
R-08	H2	O	H	H	H	0	(a) F-페닐	O	CH2	CH2	CH2	CH2	결함	부분인체
R-09	H2	O	H	H	H	0	2-티라민	O	CH2	CH2	CH2	CH2	결함	결함
R-10	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-11	H2	O	H	H	H	0	H	CH2	S	CH2	CH(OH)	결함	결함	
R-12	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-13	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-14	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	S	CH2	결함	결함	
R-15	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	1,6-헥소- 유합형	CH2	CH2	결함	결함	
R-16	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	NE1	CH2	결함	결함		
R-17	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	결함	결함	결함		
R-18	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	결함	결함	결함	결함		
R-19	H2	O	H	H	H	3	Cl	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-20	H2	O	H	H	H	1	OC=O- t-Bu	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-21	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-22	H2	O	H	H	H	1	OC=O/CH3	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-23	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OH)	CH2	CH2	결함	결함	
R-24	H2	O	H	H	H	0	OH	CH2	CH2	N(C=O)CH 3)	결함	결함		
R-25	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C(=CH2)- -(O)N(CH 2OH)	CH2	결함	결함	
R-26	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C(=O)-	CH2	결함	결함	
R-27	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	-C(=O)-	CH2	결함	결함	
R-28	H2	O	H	H	H	0	-CH=CH2	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-29	H2	O	H	H	H	0	-CHOHCH2-	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-30a	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	
R-30b	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결함	결함	

[표 7c]

II-31	H2	O	H	H	H	1	-OCH2OCH2- CH2OCH2	O	-C(=O)-	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물
II-32	H2	O	H	H	Et	1	-O(C=O)CH2- tBu	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-33	H2	O	H	H	H	1	OH	O	-C(=O)-	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물
II-34	H2	O	H	H	Et	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-35	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-36	H2	O	H	H	H	1	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-37	O	H2	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-38	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OH)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-40a	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OEt)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-40b	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH(OEt)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-42	H2	O	H	H	H	0	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-43	H2	O	H	H	H	0	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-44	H2	O	H	H	H	1	Cl	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-45a	H2	O	H	H	H	0	H	O	1,6-12,4-(OMe)2- 벤조 용인성	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체 A	
II-45b	H2	O	H	H	H	0	H	O	1,6-12,4-(OMe)2- 벤조 용인성	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체 B	
II-46	H2	O	H	H	Et	0	H	O	1,6-12,4-(OMe)2- 벤조 용인성	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체 B	
II-47	H2	O	H	H	H	0	OH	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-48	H2	O	H	H	H	0	OH	O	-C(=O)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-49	H2	O	H	H	H	0	OH	O	-C(=O)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-50	H2	O	H	H	H	0	OH	O	-C(=O)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체의 혼합물	
II-51a	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH2	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체 A	
II-51bc	H2	O	H	H	H	1	H	O	CH(OEt)	CH2	CH2	결합	부분 일체 이성질체 B & C	

[표 7d]

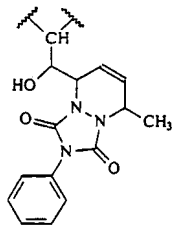
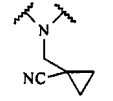
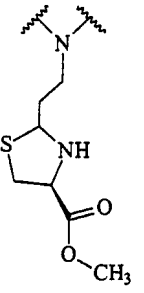
R-31d	H2	0	H	H	1	H	0	CH(OEt)	CH2	0	CH2	결합	부분 일체 이상결합 D
R-32	H2	0	3,4-epoxy- CH2CH2- OCH3	H	0	H	0	CH(OEt)- CH(OCH3)	CH2	0	CH2	결합	부분 일체 이상결합의 분할을
R-33	H2	0	H	10a- Me	1	OH	0	CH2	CH2	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-34	H2	0	H	10b- Me	1	OH	0	CH(OEt)	CH2	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-35	H2	0	H	H	0	H	0	CH(OEt)	CH2	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-36	0	0	H	H	0	H	0	CH(OEt)	CH(O)	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-39	H2	0	H	H	0	H	0	CH2	CH2	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-40	H2	0	H	H	0	H	0	CH(O)	0	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-41	H2	0	H	H	1	OCH=CHNEt	0	CH2	CH2	0	CH2	결합	단일 부분 일체 이상결합의 분할을
R-49	H2	0	H	H	1	OH	0	CH2	CH2	0	CH2	결합	부분 일체 이상결합 B



[표 8]

화학물 번호	A1A2	B1B2	R3	A	B	C	D	E	F	성분
II-01a	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-01c	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체 (S)
II-01b	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체 (R)
II-39	H2	O	H	C(=O)	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-41	H2	O	H	C(OH)	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-57	H2	O	3-Br	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-58	H2	O	3-OH2OCH2-CH3	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-61	H2	O	3-OH2OCH2-CH2OCH3	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-62	H2	O	H	O	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체
II-63	H2	O	H	CH2	CH2	결합	결합	결합	결합	기본 라세미체

[표 9]

화합물 번호	Q	W
II-64	NH	
II-65	N-CH <sub>2</sub> - 시클로프로필	CH-CH <sub>2</sub> - 시클로프로필
II-66		CH <sub>2</sub>
II-67		CH <sub>2</sub>

<합성 방법 및 실시예의 일반적 설명>

본 발명의 시클릭 치환된 융합 피롤로카르바졸을 제조하기 위하여 사용된 일반적인 합성 경로를 도 2 내지 12에 나타내었다. 융합 피롤로카르바졸 (3)/(47) 합성을 위한 일반적인 절차는 미국특허 제5,705,511호, 및 미국특허 제4,923,986호에서 설명된 것처럼 수행될 수 있으며, 이들 문헌의 개시 내용이 본원에 참고로 도입된다. R<sup>1</sup>이 H일 때, 융합 피롤로카르바졸 (3)/(47)의 락탐 질소는 적절한 보호기로 보호되어 (4)/(48)이 초래된다. 보호된 화합물은 무수 유기 용매중의 적절한 염기로 처리되어 카르바음이온으로 생각되는 암적색 용액이 생성된다. 카르브음이온과 친전자성 C=Y 결합을 함유하는 시약과의 반응은 직접 시클릭 치환체를 제공하거나 (도 2, 5, 7, 12, 15, 및 17에 나타냄), 또는 먼저 아시클릭 유도체 (6), (14), (53) 또는 (60)을 형성하고, 이어서 시클릭 치환체로 전환된다 (도 3, 4, 13 및 14에 나타냄). 바람직한 적절한 치환된 시클릭 유도체는 친핵체 (도 6 및 16에 나타냄), 또는 친전자체 (도 8 및 18에 나타냄)로서 사용될 수 있다. 시클릭 치환체는 도 9 및 도 19에 나타낸 것처럼 올레핀기로부터 형성될 수 있다.

산- 또는 염기-촉매 방법을 사용하여 락탐 질소 보호 방법을 수행하였다 (도 1, 10 및 11에 나타냄). 산-촉매 반응은 융합 피롤로카르바졸 (47)을 폴리스티렌 기재의 링크산 수지와 같은 중합체 지지체에 고정하여 (50)을 제공하도록 하는 수지-결합된 시약을 사용하여 수행할 수 있다 (도 11). 이외에, 산-촉매 반응은 예를 들면 4,4'-디메톡시벤즈히드롤과 같은 가용성 시약을 사용하여 화합물 (42)를 생성하도록 수행될 수 있다 (도 11). 실릴-보호된 화합물 (51)은 염기 촉매 반응하에서 제조된다 (도 11).

(4)/(48) 유래의 카르브음이온과 ω-관능성 케톤/알데하이드 (5)의 반응 [도 2/12]은 아크릴 중간체 (6)/(53)을 제공한다. (7)/(54)를 제공하기 위한 고리 폐쇄는 통상적으로 고리화가 5-원 (및 때때로 6-원) 산물을 생성하고, Z기가 에스테르 또는 염화물 또는 브롬화물과 같은 할로겐화물일 때 반응계내에서 일어난다. 고리 폐쇄가 6-원 또는 그 이상의 시클릭 산물을 초래하는 경우, 초기 단리된 아시클릭 유도체 (6)/(53)은 후속적으로 염기로 처리되어 시클릭 산물 (7)/(54)를 제공한다. 알데하이드와의 반응으로부터 유도된 아시클릭 중간체 (6)/(53)은 산화반응시 케톤 중간체 (9)/(56)을 제공한다. Z기가 또 다른 카르보닐 함유기 (예를 들면, 3급 아미드)인 경우, 히드라진 (또는 우레아)와의 반응은 디히드로-피라졸, 피라졸, 피리다지논, 피리다진 디온 또는 프탈라진 디온, 등 (또는 디히드로-피리미돈/디온, 피리미돈/디온 및(또는) 동족체)와 같은 헤테로시클릭 유도체의 형성을 초래한다. 그러나, Z기가 올레핀 (또는 아세틸렌기)인 경우, 케토-중간체 (9)/(56)와 N-

알킬 히드록실 아민과의 반응은 니트론을 제공하여 후속적으로 분자내 이극성 시클로첨가 반응으로부터 유래된 시클릭 산물을 초래한다 (도 3/13). 알데히드 (13)과의 반응으로부터 제조된 2차 알콜 (14)/(60)은 케톤 (15)/(61)로 산화되고, 이어서 해당 니트론 (16)/(62)로 전환된다 (도 4/14). 이러한 니트론과 올레핀 또는 아세틸렌계 화합물의 반응은 시클릭 유도체 (17)/(63)을 제공한다. (4)/(48) 유래의 음이온의 일- 또는 이-알킬화는 각각 올레핀을 함유하는 융합 피롤로카르바졸 (41)/(79) 또는 (44)/(82)을 제공한다 (도 9/19). C=C (올레핀)기는 이어서 니트릴옥시드, 니트론 또는 아조메테닐리드와의 유사 분자간 이극성 시클로첨가 반응을 통하여 시클릭 유도체로 전환된다.

카르바졸 핵에 직접 결합된 시클릭기는 (4)/(48) 유래의 카르보음이온과 N-아실 피리디늄 화합물 (30) [또는 피리딘 N-옥시드]와 같은 고 친전자성 시약과의 반응에 의하여 수득된다 (도 7/17). 디히드로 유도체 (31)/(71) 또는 (32)/(72)는 해당 포화 시클릭 유사체 (35) 또는 (36)/(75) 또는 (76)으로 전환되거나, 해당 헤테로시클릭 유도체 (33) 또는 (34)/(73) 또는 (74)로 원자화된다. 유사한 방식으로, (4)/(48)과 시클릭 니트론 (37)의 반응은 포화 헤테로시클릭 유도체 (38)/(77)을 생성한다.

시클릭 치환체는 (4)/(48) 유래의 카르보음이온과 시클릭 케톤 (18)과의 반응 (도 5/15)에 의하여 수득되며, 선택적으로 넓은 다양한 반응기를 함유할 수 있다 (실시에 부분 참조). 그렇지 않으면, (4)/(48) 유래의 카르보음이온과 에폭시드, 옥시란 또는 아지리딘의 반응 (도 5/15)으로 (21)/(65)로 표시되는 시클릭 치환체를 수득한다. (4)/(48) 유래의 카르보음이온은 또한 고 활성화된 아크릴레이트 유도체 (22) (도 5/15)와 반응하여 시클릭 유도체 (23)/(66)을 제공한다. 이들 산물 (23)/(66)에서의 EWG는 에스테르 반응기이며, 히드라진 (또는 우레아)과의 추가의 반응으로 디히드로-피라졸, 피라졸, 피리다지논, 피리다진 디온, 프탈리진 디온 등 (또는 디히드로-피리미돈, 디히드로-피리미돈 디온, 피리미돈/디온 또는 동족체 등)과 같은 헤테로 시클릭 유도체의 형성을 초래한다.

시클릭 치환체는 (i) 아미노-알콜, 아미노-티올 디올, 디티올 또는 디아민 [도 20/21에서의 경로 (a)]과 같은 2가 시약 (91), 또는 (ii) 도 20/21에서의 경로 (b)로 나타낸 디엔 (93)과의 디엘-알더 반응 (Diels-Alder reaction)을 통한 주요 알데하이드 중간체 (90)/(99)의 추가의 유도화에 의하여 수득된다. 이들 시클릭 치환체는 선택적으로 2가 시약 (91) 또는 디엔에 존재하는 넓은 범위의 반응기를 함유하거나, 또는 이외에 (94)/(101)에 존재하는 올레핀기의 추가의 관능화에 의하여 (95)/(102)를 제공한다.

최종적으로, 시클릭 치환체는 적절히 치환된 시클릭기를 함유하는 알킬화제를 (도 8/18) (4)/(48) 유래의 카르보음이온과 커플링시킴으로써 도입된다. Q가 NH인 경우, 이 반응은 3급 아민 염기, 알킬-금속 카보네이트와 같은 무기 염기, 알칼리-금속 알콕시드, 알킬리-금속 히드라이드의 존재하에 또는 알킬 리튬 또는 그리냐르 염기의 사용에 의하여 촉진된다.

시클릭 치환체를 함유하는 융합 피롤로카르바졸의 제조를 위하여 상기 설명된 대부분의 방법에서, (4)/(48) 유래의 카르보음이온이 사용된다. 반면에, 도 20 및 21에서 설명된 것 처럼, 시클릭 치환체를 함유하는 융합 피롤로카르바졸을 제공하기 위한 관능화에 이용되는 것은 질소 친핵체이다. 그러나, 융합 피롤로카르바졸 (4)/(48)이 친전자체로서 제공되는 경로는 도 6/16에서 설명된다. 융합 피롤로카르바졸 (4)/(48)의 메틸렌기는 산화되어 친전자체 케톤 (25)/(68)을 제공한다. 시클릭 시약 (26) 유래의 음이온의 (25)/(68)의 C=O에 대한 첨가반응은 나타낸 것처럼 또한 벤질 위치에서 히드록실기를 함유하는 시클릭 치환된 산물 (29)/(69)을 제공한다. 이러한 히드록실기는 H, F, SR, 또는 NRR'에 의하여 치환된다.

더욱이, 상기 설명한 것처럼 Q가 NH이고, W가 시클릭 치환체인 경우, 이들 유사체는 적절히 관능화된 이소시아네이트로 처리되어 시클릭 치환체를 함유하는 융합 피롤로카르바졸 (여기서, Q는 NC(=O)NHR'임)을 제공한다.

하기 실시예는 상기 설명된 일반적인 절차를 이용한 특정 화합물의 대표적인 균의 합성을 제공한다.

#### <실시예 7>

링크 수지-결합된 중간체 (50a), (50b) 및 (50c)의 제조 (도 11)

#### 실시예 7A

오버헤드 기계적 교반기 및 딥-스타크 배기구가 장착된 3구 둥근 바닥 플라스크에 순차적으로 링크산 수지 (51b, R'=OMe, R"=중합체) (10.00 g, 0.64 mmol/g), 1-메틸-2-피롤리딘 (80 ml), 벤젠 (350 ml), (47a) [A1,A2=H2, B1,B2=O, R3=R4=R5=R6=H, Q=NH] (3.00 g) 및 p-톨루엔술폰산 (1.00 g)을 충전하였다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 가온하여 환류하고, 냉각하고, 이어서 여과하였다. 수지를 THF (5 x 175 ml)로 세척하고, 여과물을 버렸다. 이어서, 수지

를 순차적으로 DMSO (4 x 100 ml), 2% 수성의  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 100 ml), 물 (4 x 100 ml), DMSO (2 x 200 ml), THF (4 x 100 ml) 및 에틸 아세테이트 (4 x 100 ml)로 세척하였다. 상기 수지를 진공하에서 건조하여 (24 시간) 11.70 g (0.47 mmol/g)의 수지 (50a) [A1, A2=H2, B1, B2=O, R3=R4=R5=R6=H]를 얻었다.

원래의 THF 세척액을 증발시키고, 잔류물을 물 (750 ml)로 희석하고, 생성된 침전물을 여과하고, 이어서 물, 2% 수성의  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 100 ml), 및 물 (4 x 100 ml)로 세척하였다. 진공하에서 건조한 후, 1.28 g의 (47a)를 회수하였다.

#### 실시예 7B

유사한 방식으로, (47b) [A1,A2=H2, B1,B2=O, R3=R4=R5=H, R6=10-OMe, Q=NH] (1.02 g)을 링크 산 수지 (51b) (3.12 g)에 커플링하여 3.70 g (0.46 mmol/g)의 수지 결합된 화합물 (50b)을 회수된 출발 물질 (47b) (0.44 g)과 함께 얻었다.

#### 실시예 7C

유사한 방식으로, (47c) [A1,A2=O, B1,B2=H2, R3=R4=R5=R6=H, Q=NH] (0.5 g)을 링크산 수지 (51b) (1.52 g)에 커플링하여 수지 결합된 화합물 (50c) (1.58 g)을 얻었다.

#### 실시예 7D

중간체 (49a)의 제조 (도 11)

오버헤드 기계적 교반기 및 딥-스타크 배기구가 장착된 3구 둥근 바닥 플라스크에 순차적으로 DMB-OH (51a) (2.44 g, 10 mmole), 1-메틸-2-피롤리디논 (30 ml), 벤젠 (270 ml), (47a) (3.10 g, 10 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (1.90 g, 10 mmole)을 충전하였다. 이 반응 혼합물을 가열 환류하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물은 균질화되었고, 가열을 추가 2 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (200 ml)로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액 (4 x 100 ml), 물 (4 x 100 ml)로 세척하고, 및 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로 분쇄하고, 생성된 고형물을 여과하고, 고 진공하에서 건조하여 (49a) [A1,A2=H2, B1, B2=O, R3=R4=R5=R6=H, Q=NH, R'=R''=H] (5.2 g, 98%)를 얻었다.

#### <실시예 8>

고체상 화학 (SPS)에 의한 시클릭 유도체의 일반적 합성

THF (2 ml) 중의 (50a) 또는 (50b) 또는 (50c) (50 mg)의 현탁액에 1.0 M의 EtMgBr 용액 (1.0 ml, THF 중)을 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반한 후, HMPA (0.5 ml)을 첨가하였다. 10분 동안의 교반 후에, 친전자체 (예를 들면, 알데하이드, 케톤, 에폭시드 등) (~10 내지 15 mmole)를 첨가하고, 반응물을 20 시간 동안 교반하였다. 10% 수성의  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml)로 반응을 퀸칭하고, 여과하였다. 연속적으로 수지를 10% 수성의  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 10 ml), 물 (3 x 10 ml), THF (3 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml), 물 (3 x 10 ml), THF (3 x 10 ml), 및 에테르 (3 x 10 ml)로 세척하였다. 수지를 진공하에서 건조하고, 염화메틸렌 (15 ml) 중에 취하여, 트리플루오로아세트산 (0.15 ml)을 처리하였다. 1 시간 동안의 교반 후에, 반응물을 여과하고, 여과물을 증발시켰다. 생성된 잔류물을 분석 HPLC를 사용하여 분석하고 (참조. 하기 방법 설명), 80% 순도 미만의 시료는 예비 HPLC (Zorbax RX-8, 4 x 25 cm, 1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 MeCN/물 구배로 용출)로 정제하였다. 적절한 분획을  $\text{NaHCO}_3$ 로 중화하고, 염화메틸렌 (3 x 50 ml)으로 추출하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 여과 및 용매 증발 후에, 목적의 화합물을 수득하였다.

분석 HPLC 방법:

방법 A:

컬럼: Zorbax 분석 RX-C8, 4.6 mm x 250 mm.

조건: 40분에 걸쳐 10% MeCN --> 100% MeCN (w/0.1% TFA).

## 방법 B:

컬럼: Vydac 분석 C8, 4.6 mm x 150 mm.

조건: 20분에 걸쳐 35% MeCN-- > 60% MeCN (w/0.1% TFA).

## 방법 C:

컬럼: Zorbax 분석 RX-C8, 4.6 mm x 150 mm.

조건: 20분에 걸쳐 10% MeCN-- > 100% MeCN (w/0.1% TFA).

## 방법 D:

컬럼: Zorbax 분석 RX-C8, 4.6 mm x 250 mm.

조건: 40분에 걸쳐 10% MeCN- > 100% MeCN (w/0.1% TFA).

## &lt;실시예 9&gt;

## 화합물 II-01a의 제조

DMF (200 ml) 중의 (47a) (2.02 g, 6.5 mmol) 용액을 진공하에서 가열하고 (155 °C 오일조), 용매를 증류하여 감소시켰다 (~70 ml). 실온으로 냉각한 후, 질소를 시스템에 주입하고, 증류 헤드를 격벽 및 N<sub>2</sub> 버블러로 대체하였다. 수소화나트륨 (274 mg, 광유 중의 60% 분산액 8.15 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응물을 55 °C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, (+/-) 글리시딜 메실레이트 (1.69 g, 8.15 mmol)를 첨가하고, 반응물을 55 °C에서 15시간 더 교반하였다. 오일조를 제거하고, 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 여과하고, 모액을 농축하고, 디에틸 에테르/메탄올로 분쇄하였다. 고형물을 여과로 모으고, 물로 세척하고, 건조하여, 하기 스펙트럼 특성을 갖는 목적의 산물 II-01a를 연녹색 고형물 (1.7g, 4.62 mmol, 71%)로 수득하였다.

300 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ 9.50 (d, 1), 8.58 (s, 1), 8.01 (d, 1), 7.74 (d, 1), 7.68 (d, 1), 7.50 (dd, 1), 7.44-7.31 (m, 3), 5.18 (m, 1), 4.95 (s, 2), 4.74 (dd, 1), 4.50 (s, 2), 3.53 (m, 1), 2.8 (t, 1), 2.48 (m, 1); C<sub>24</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)에 대한 ESI MS 이론치 367.44, 실측치 367.14.

## &lt;실시예 10&gt;

## 화합물 II-01b의 제조

DMF (35 ml) 중의 (47a) (320 mg, 1.1 mmol) 용액을 진공하에서 가열하고 (155 °C 오일조), 용매를 증류하여 감소시켰다 (~15 ml). 실온으로 냉각한 후, 질소를 시스템에 주입하고, 증류 헤드를 격벽 및 N<sub>2</sub> 버블러로 대체하였다. 수소화나트륨 (49 mg, 광유 중의 60% 분산액 1.1 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 2-R (-) 글리시딜 토실레이트 (283 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60 °C에서 18시간 더 교반하였다. 오일조를 제거하고, 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 건조하고, 디에틸 에테르/메탄올로 분쇄한 후 THF 중에서 취하여 여과하였다. THF 여과물을 농축하고, 생성된 고형물을 디에틸에테르/메탄올로 분쇄하고 건조하여 목적의 산물 II-01b를 녹색 고형물 (155 mg, 0.42 mmol, 37%)로 수득하였다. 모액을 추가로 농축하고 분쇄하여 추가량의 산물 II-01b (90 mg)를 제공하였다. 산물 II-01b는 하기 스펙트럼 특성을 가졌다.

300 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ 9.50 (d, 1), 8.58 (s, 1), 8.01 (d, 1), 7.74 (d, 1), 7.68 (d, 1), 7.50 (dd, 1), 7.44-7.31 (m, 3), 5.18 (m, 1), 4.95 (s, 2), 4.74 (dd, 1), 4.50 (s, 2), 3.53 (m, 1), 2.8 (t, 1), 2.48 (m, 1).

## &lt;실시예 11&gt;

## 화합물 II-01c의 제조

본 화합물은 DMF (10 ml) 중에서 (47a) (300 mg, 0.97 mmol), NaH (46 mg, 0.97 mmol) 및 2-S(+)-글리시딜 토실레이트 (265 mg, 1.2 mmol)을 사용하여 II-01b와 동일한 절차를 사용하여 제조하였다. 하기 스펙트럼 특성을 갖는 목적의 산물 (277 mg, 0.76 mmol, 78%)을 수득하였다.

300 MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  9.50 (d, 1), 8.60 (s, 1), 8.02 (d, 1), 7.78 (d, 1), 7.68 (d, 1), 7.53 (t, 1), 7.44-7.38 (m, 3), 5.20 (m, 1), 4.95 (s, 2), 4.74 (dd, 1), 4.50 (s, 2), 3.53 (m, 1), 2.8 (t, 1), 2.48 (m, 1).

## &lt;실시예 12&gt;

## 화합물 II-02의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1-벤질-4-피페리돈과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 9 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 21.36 분 (방법 D). MS: 500 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.13 (s, 1H), 9.40 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.81 Hz, 1H), 7.6-7.11 (m 계열, 11H), 4.90 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.49 (s br, 2H), 3.66-1.03 (m 계열, 8H).

## &lt;실시예 13&gt;

## 화합물 II-03의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 테트라히드로-4H-피란온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 11 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 23.85 분 (방법 D). MS: 411 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.42 (d, J=7.59 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.9-7.22 (m 계열, 7H), 4.89 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.6-0.83 (m 계열, 8H).

## &lt;실시예 14&gt;

## 화합물 II-04의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 5-클로로-펜탄-2-온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 10 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 32.1 분 및 33.0 분 (방법 A). MS: 395 (M+H).

## &lt;실시예 15&gt;

## 화합물 II-05의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 메틸 2-케토-헥소노에이트 [문헌 (E. J. Corey, et. al., Tett. Letters, 1985, 3919-22)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 6 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 25.5 분, 및 26.0 분 (방법 A). MS: 409 (M+H), 431 (M+Na).

## &lt;실시예 16&gt;

## 화합물 II-06의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 메틸 2-케토-펜타노에이트 [문헌 (C. Hershburg, Org. Syn., 1955, 627)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 6 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 24.1$  분, 및 25.6 분 (방법 A). MS: 395 (M+H).

## &lt;실시에 17&gt;

## 화합물 II-07의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 4-클로로-부티르알데히드 [문헌 (M. E. Kuehene et. al., J. Org. Chem. 1981, 46, 2002-09)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 6.9 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 28.6$  분, 및 30.0 분 (방법 A). MS: 381 (M+H).

## &lt;실시에 18&gt;

## 화합물 II-08의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 4-클로로-4'-플루오로부티로페논과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 10.1 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 32.8$  분, 및 35.0 분 (방법 A). MS: 475 (M+H).

## &lt;실시에 19&gt;

## 화합물 II-09의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 4-클로로-(2-티오피닐)부티로논과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 7.6 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 31.5$  분, 및 34.8 분 (방법 A). MS: 463 (M+H).

## &lt;실시에 20&gt;

## 화합물 II-10의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1-메틸-4-피페리돈과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 6 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 16.66$  분. (방법 D). MS: 424 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.16 (s, 1H), 9.45 (d,  $J=7.73$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=7.62$  Hz, 1H), 7.7-7.25 (m 계열, 6H), 4.94 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.81.9 (s 및 m 계열, 11H).

## &lt;실시에 21&gt;

## 화합물 II-11의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 3,4-에폭시-테트라히드로티오펜과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 7 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  (주 부분입체 이성질체) = 27.19 분,  $R_t$  (부 부분입체 이성질체) = 27.34 분. (방법 D).

부분입체 이성질체 비율: ~60:40. MS: 413 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  11.21 및 11.1 (2s, 1H), 9.43 (m, 1H), 8.55 (2s, 1H), 7.96-7.11 (m 계열, 7H), 4.89 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.00-1.3 (m 계열, 6H).

<실시예 22>

화합물 II-12의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 6-브로모-헥산-2-온 [문헌 (Flannery et. al., J. Org. Chem. 1972, 37, 2803)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시키고, 조 산물을 예비 TLC로 정제하여 하기 물리적 특성을 갖는 2.5 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 33.9 분, 및 34.1 분 (방법 A). MS: 409 (M+H).

<실시예 23>

화합물 II-13의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 5-브로모-펜탄-1-알 [문헌 (M. E. Kuehene et. al., J. Org. Chem. 1981, 46, 2002-09)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 8.8 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 31.3 분, 및 35.4 분. (방법 A). MS: 395 (M+H).

<실시예 24>

화합물 II-14

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 테트라히드로티오피란-4-온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 8.8 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 28.21 분 (방법 D). MS: 427 (M+H)

<실시예 25>

화합물 II-15의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을  $\beta$ -테트라론과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 8 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  (주 부분입체 이성질체) = 32.83 분,  $R_t$  (부 부분입체 이성질체) = 32.38 분 (방법 D). 부분입체 이성질체 비율 - 55:45. MS: 457 (M+H)

<실시예 26>

## 화합물 II-16의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1-에틸-3-피페리돈과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 8 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  (주 부분입체 이성질체) = 18.36 분,  $R_t$  (부 부분입체 이성질체) = 17.83 분 (방법 D). 부분입체 이성질체 비율: 57:43. MS: 438 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.32 및 11.16 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.01 (d,  $J=7.71$  Hz, 1H), 7.78-7.25 (m 계열, 6H), 4.95 (중복 s, 2H), 4.60 및 4.57 (2s, 1H), 3.8-0.8 (m 계열, 13H).

## &lt;실시예 27&gt;

## 화합물 II-17의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 2-(N-모르폴리노메틸)시클로펜탄온과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 8 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  (주 부분입체 이성질체) = 18.37 분,  $R_t$  (부 부분입체 이성질체) = 19.81 분 (방법 D). 부분입체 이성질체 비율: 80:20. MS: 494 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (주, DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.44 (d,  $J=7.63$  Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99-7.09 (m 계열, 7H), 4.93 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), (m 계열, 17H).

## &lt;실시예 28&gt;

## 화합물 II-18의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 시클로부탄온과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 6 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 27.42 분 (방법 D). MS: 381 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.43 (d,  $J=7.68$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=7.78$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=7.44$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.08$  Hz, 1H), 7.4-7.14 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.7-0.8 (m 계열, 6H).

## &lt;실시예 29&gt;

## 화합물 II-19의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1,7-디클로로 헵탄-4-온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 7.6 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 34.0 분, 및 35.3 분. (방법 A). MS: 457/459 (M+H).

## &lt;실시예 30&gt;

## 화합물 II-20 및 II-32의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 5-클로로-(1-피발릴)-펜탄-2-온 [문헌 (P. Knochel et. al., J. Org. Chem. 1993, 58, 588-99)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시키고, 조 산물을 아세토니트릴로 분쇄하여 하기 물리적 특성을 갖는 5.3 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 34.4 분 및 35.9 분 (방법 A). MS: 495 (M+H).

아세토니트릴 모액을 크로마토그래피 (역상 C-8 컬럼, 0.1% TFA를 함유하는 w/60% MeCN - 40% 물)를 통하여 정제하여 II-32 ( $R_{18}$  = Et)를 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 35.3 분 (방법 A). MS: 545 (M+H).

#### <실시예 31>

##### 화합물 II-21의 제조

THF (2 ml) 중의 산물 II-20 (20 mg)의 용액에 THF 중의  $\text{LiBH}_4$  (0.5 ml, 2M 용액)를 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 1N HCl (2 ml)로 켄칭하고, EtOAc를 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 중화하고, 유기상을 분리하고, 식염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 소량의 THF를 갖는 톨루엔으로 취하여 투명한 용액을 생성하고, 이를 실리카 패드를 통하여 여과하고, 50% THF-톨루엔으로 용출한 후 증발시켜, 하기 물리적 특성을 갖는 부분입체 이성질체의 혼합물로 II-21을 제공하였다: HPLC:  $R_t$  = 24.9 분 및 26.7 분 (방법 A). MS: 411 (M+H).

#### <실시예 32>

##### 화합물 II-22의 제조

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 중의 알콜 II-21 (5 mg) 용액에  $\text{Et}_3\text{N}$  (15  $\mu\text{l}$ ), 아세트산 무수물 (10  $\mu\text{l}$ ), 및 N,N-디메틸아미노피리딘 결정을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고,  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 1N HCl 용액 및 식염수로 세척하고, 그 후 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 진공하에서의 농축으로 하기 물리적 특성을 갖는 부분입체 이성질체의 혼합물로서 II-22를 제공하였다.

HPLC:  $R_f$  = 29.2 분, 및 30 분 (방법 A). MS: 453 (M+H) 및 475 (M+Na).

#### <실시예 33>

##### 화합물 II-23의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 디에톡시 부티르알데히드 [문헌 (L. A. Paquette et. al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 9662)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 6.2 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 23.2 분 (방법 A). MS: 397 (M+H).

#### <실시예 34>

##### 화합물 II-24의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1-아세틸-4-피페리돈과 반응시켜 하기 물리적 및 스펙트럼 특성을 갖는 6 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 21.06$  분 (방법 D). MS: 452 (M+ H).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (2s, 1H), 9.41 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=7.59$  Hz, 1H), 7.7-7.1 (m 계열, 7H), 4.89 (s, 2H), 4.5-0.5 (s 및 m 계열, 12H).

<실시예 35>

화합물 II-25의 제조

아르곤 분위기하의  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 THF (14 ml) 중의 에틸 비닐 에테르 용액 (3.0 ml)에 *tert*-BuLi (12.0 ml, 펜탄 중의 1.7 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 로, 그 후 5 분 동안 실온으로 가온하고, 이어  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 로 재냉각한 후,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지된 THF (7 ml) 중의 CuBr.DMS (2.05 g)의 현탁액을 첨가하였다. 30 분후, 1,3-디클로로이소부탄 (3.0 ml)을 신속히 첨가하고, 반응물을 점차 실온으로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 켄칭하였다. 이 혼합물을 여과하고, 고형물을 에테르로 세척하였다. 유기층을  $\text{NaHCO}_3$  수용액, 식염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고 진공하에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올 (15 ml)로 취하여 HCl (0.4 ml)로 처리하였다. 출발 물질이 TLC에 의하여 명백하지 않은 경우, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 처리하고, 혼합물을 에테르 (3 x 30 ml)로 추출하였다. 에테르층을 식염수로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 진공하에서 농축하였다. 잔류 물질을 실리카 겔 상에서 정제하고 헥산 중의 20% EtOAc로 용출하여 3-아세틸-4-클로로-이소부탄을 수득하였다.

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 3-아세틸-4-클로로-이소부탄 (상기 설명된)과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 2.15 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 34.0$  분 및 34.9 분 (방법 A). MS: 407 (M+ H).

<실시예 36>

화합물 II-26의 제조

THF (10 ml) 중의 수지-결합된 화합물 II-25의 현탁액 (산물 II-25를 TFA로 절단하기에 앞서)에  $\text{OsO}_4$  용액 ( $\text{CCl}_4$  중의 0.1 M 용액 100  $\mu\text{l}$ ), *n*-메틸 모르폴린 *N*-옥시드 (50 mg) 및 물 (100  $\mu\text{l}$ )를 처리하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 켄칭하고, 수지를 세척하고, 실시예 8에서 설명된 것처럼 산물을 수지로부터 방출시켜 하기 물리적 특성을 갖는 화합물 II-26을 부분입체 이성질체로서 수득하였다.

HPLC:  $R_t = 20.0$  분 및 21.2 분 (방법 A). MS: 441 (M+ H).

<실시예 37>

화합물 II-27의 제조

산물 II-26 (2 mg)의 일부를 THF (4 ml) 중에서 취하여, 실온에서 ~16 시간 동안 물 (1.5 ml) 및  $\text{NaIO}_4$  (50 mg)로 처리하였다. 반응물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하여, 하기 물리적 특성을 갖는 화합물 II-27을 부분입체 이성질체로서 수득하였다.

HPLC:  $R_t = 27.3$  분 및 28.2 분 (방법 A). MS: 431 (M+ Na).

<실시예 38>

화합물 II-28의 제조

0 °C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 중의 N,O-디메틸 히드록실 아민 염산염 (13.0g)에 Et<sub>3</sub>N (36 ml) 및 5-클로로발레릴 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 사용하여 반응을 켜고, 1N HCl 용액 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하고, 잔류물을 0.1 mmHg (78-81 °C)에서 증류하였다. -78 °C에서 THF (15 ml) 중의 아미드 (2.0 g) 용액에 비닐 마그네슘 브로마이드 용액 (17 ml, 1M 용액)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 0 °C로 가온하고, 그 후 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 재냉각하고, 빙냉의 1N HCl로 반응을 켜고, 산물을 에테르로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, ~8 ml 부피로 농축하였다.

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 6-클로로-3-헥스-1-에네온 (상기 설명된)과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 5.2 mg의 목적 화합물 II-28을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC: R<sub>t</sub> = 32.4 분 및 35.6 분 (방법 A). MS: 407 (M+ H).

#### <실시예 39>

##### 화합물 II-29의 제조

THF (10 ml) 중의 수지-결합된 화합물 II-28의 현탁액 (산물 II-27을 TFA로 절단하기에 앞서)에 OsO<sub>4</sub> 용액 (CCl<sub>4</sub> 중의 0.1 M 용액 100 μl), n-메틸 모르폴린 N-옥시드 (50 mg) 및 물 (100 μl)를 처리하였다. 반응 혼합물을 알루미늄 호일을 사용하여 빛으로부터 보호하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 10% NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 켜고, 수지를 세척하고, 실시예 8에서 설명된 것처럼 산물을 수지로부터 방출시켰다. 조 디올을 예비 박층 크로마토그래피 (톨루엔 중의 60% THF)를 통하여 정제하여 하기 물리적 특성을 갖는 화합물 II-29를 제공하였다.

HPLC: R<sub>t</sub> = 21.6 분 (방법 A). MS: 441 (M+ H) 및 463 (M+ Na).

#### <실시예 40>

##### 화합물 II-30a 및 II-30b의 제조

화합물 (II-04) (두 부분입체 이성질체)를 앞서 설명한 것처럼 정제하고, 각 부분입체 이성질체를 일반 합성법에서 설명된 예비 HPLC로 분리하였다. 한 부분입체 이성질체는 HPLC R<sub>t</sub> = 32.1 분 (방법 A) 및 MS = 395 (M+ H)를 가지고; 다른 하나는 HPLC R<sub>t</sub> = 33.0 분 (방법 A) 및 MS = 395 (M+ H)를 가졌다.

#### <실시예 41>

##### 화합물 II-31의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 5,7,9-트리옥사-3-옥소-데카노에이트 [문헌 (O. Kalinkovick et al., Tett. Lett., 1996, 10956)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 16 mg의 락톤 II-31을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC: R<sub>t</sub> = 24.1 분 및 25.2 분 (방법 A). MS: 469 (M+ H) 및 491 (M+ Na)

#### <실시예 42>

##### 화합물 II-33의 제조

MOM-에테르 (II-31)의 일부 (10 mg)을 메탄올 (4 ml)로 취하고, 여러 액적의 6N HCl 용액으로 처리하고, 2 시간 동안 55 °C로 가온하였다. 회전 증발법으로 용매를 제거하고, 조 산물을 50% THF/톨루엔을 사용하여 예비 HPLC로 정제하여 하기 물리적 특성을 갖는 1 mg의 히드록시 락톤 (II-33)을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 19.6 분 및 19.8 분 (방법 A). MS: 425 (M+ H) 및 447 (M+ Na)

#### <실시예 43>

##### 화합물 II-34의 제조

THF (5 ml) 중의 피발레이트 II-32 (5 mg)에 용액에 THF 중의  $\text{LiBH}_4$  (1 ml, 2M 용액) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 1N HCl (2 ml)로 켄칭하고, EtOAc로 취하였다. 반응 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 중화하고, 유기상을 분리하고, 식염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 소량의 THF를 갖는 톨루엔으로 취하여 투명한 용액을 생성하고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (톨루엔 중의 55% THF로 용출)로 정제하여 하기 물리적 특성을 갖는 II-34 (3.34 mg)을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  =25.3 분 (방법 A). MS: 439 (M+ H).

#### <실시예 44>

##### 화합물 II-35 및 II-36의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (500 mg)을 5-클로로-(1-피발릴)-펜탄-2-온 [참조. 상기 II-20의 제조]와 반응시키고, 조 산물을 정제하고, 각 부분입체 이성질체를 반-예비 HPLC (역상 C-8 컬럼, 물 중의 0.1%의 TFA를 함유하는 60% MeCN으로 용출)를 통하여 분리하였다. 부 이성질체 (HPLC:  $R_t$  =33.7 분) 및 주 이성질체 (HPLC:  $R_t$  =35.23 분) (방법 A). MS: 495 (M+ H). 소량의 R18=Et 유사체 II-32 (HPLC:  $R_t$  =37.0 분)이 또한 단리되었다.

THF (1 ml) 중의 부 이성질체 (3.7 mg)에  $\text{LiBH}_4$  용액 (0.5 ml, 2M 용액)을 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물 EtOAc로 추출하고, 유기층을 1N NaOH 용액, 식염수로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 여과 및 회전 증발법에 의한 용매 제거후, 하기 물리적 특성을 갖는 알콜 II-35 (2.4 mg)이 단리되었다.

HPLC:  $R_t$  = 25.2 분 (방법 A). MS: 411 (M+ H).

THF (2 ml) 중의 주 이성질체 (39.5 mg)에  $\text{LiBH}_4$  용액 (2 ml, 2M 용액)을 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물 EtOAc로 추출하고, 유기층을 1N NaOH 용액, 식염수로 세척하고, 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하였다. 여과 및 회전 증발법에 의한 용매 제거후, 하기 물리적 특성을 갖는 알콜 II-36 (27.3 mg)이 단리되었다.

HPLC:  $R_t$  = 23.7 분 (방법 A). MS: 411 (M+ H).

#### <실시예 45>

##### 화합물 II-37의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (25 mg)을 5-클로로-펜탄-2-온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 2.3 mg의 목적 화합물을 부분입체 이성질체로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 32.2 분 및 33.2 분 (방법 A). MS: 395 (M+ H).

#### <실시예 46>

## 화합물 II-38의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 디에톡시부티르알데히드 [II-23의 경우에 설명된 절차와 유사]와 반응시켰다. 조 산물을 TFA 처리 후에 C-8 역상 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하고, HPLC 용매 [55% MeCN-45% 물 w/0.1% TFA]에서 가수분해를 진행시켰다. 용매를 회전 증발법으로 제거하여 하기 물리적 특성을 갖는 산물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 22.3$  분 (방법 A). MS: 397 (M+H).

## &lt;실시에 47&gt;

## 화합물 II-39의 제조

질소하의 실온에서 아세토니트릴 (20 ml) 중의 (47a) (87 mg, 0.280 mmol)의 교반 용액에 2-클로로메틸시클로부탄온 (39.9 mg, 0.336 mmol)에 이어 DBU (46.1 ml, 0.308 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 42 시간 동안 가열 환류하였다. DMF를 첨가하여 반응 혼합물을 용해하고, 2-클로로메틸시클로부탄온 (1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 가열 환류하였다. 추가 1 당량의 2-클로로메틸시클로부탄온을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류한 후, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석한 후, 물 (4 x 25 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 ( $MgSO_4$ ), 여과하고, 진공 하에서 농축하여 박막을 형성한 후, 더 건조하여, 고형화하였다 (90 mg, 82% 수율). MS ( $ES^+$ ): m/e 415 (M+Na) $^+$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.93 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.09 (dd, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.46 (d, 1H,  $J=17.1$ ), 4.68 (d, 1H,  $J=17.1$ ), 7.21 - 7.48 (m, 6H), 7.63 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.35 (1H, d).

## &lt;실시에 48&gt;

## 화합물 II-40a 및 II-40b의 제조

조 산물 (수지로부터의 절단 후에)을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (2:1 톨루엔/EtOAc)로 정제한 것을 제외하고는 II-38의 경우에 설명된 것처럼 반응을 수행하였다. 두 이성질체의 에틸 아세탈 II-40a 및 II-40b가 분리되었으며, 하기 물리적 특성을 가졌다.

HPLC  $R_t =$  각각 32.3 및 30.4 분 (방법 A). MS: 425 (M+H).

## &lt;실시에 49&gt;

## 화합물 II-41의 제조

질소하의 0 °C에서 THF (8 ml) 중의 II-39 (63mg, 0.161 mmol) 교반 용액에 리튬 보로히드라이드 (96 ml, 0.193 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 30 분동안 교반한 후, 2 시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응물을 0 °C로 냉각하고, 메탄올로 켄칭하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 회백색의 고형물을 남겼다. 산물을 EtOAc (100%)를 사용하는 실리카겔 상의 급속 크로마토그래피로 분리하여 백색 잔류물 (5 mg, 8% 수율)을 생성하였다.

MS ( $ES^+$ ): m/e 394 (M+H);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.34 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 4.26 - 4.34 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.31 - 7.60 (m, 6H), 7.72 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.38 (dd, 1H).

## &lt;실시에 50&gt;

## 화합물 II-42의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을  $\gamma$ -락톤과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 4.5 mg의 목적 산물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 14.1$  분 (부분입체 이성질체의 혼합물) (방법 C). MS: 379 (M-OH)<sup>+</sup>.

<실시예 51>

화합물 II-43의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 3,4-옥소-테트라히드로푸란 [문헌 (Hawkins et. al. J. Chem. Soc. 1959, 248)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시키고, 조 산물을 반-예비 HPLC로 정제하여 하기 물리적 특성을 갖는 1 mg의 목적 화합물을 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 14.7$  분 (부분입체 이성질체의 혼합물) (방법 C). MS: 395 (M+H).

<실시예 52>

화합물 II-44의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1,5-디클로로펜탄-2-온 [문헌 (L. Hart et. al., J. org. Chem. 1959, 24, 1261)의 절차에 따라 제조됨]과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 6.5 mg의 클로로메틸테트라히드로푸란 유도체 II-44를 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 15.3$  분 (부분입체 이성질체의 혼합물) (Method C). MS: 429 (M+H).

<실시예 53>

화합물 II-45a, II-45b 및 II-46의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 2-포르밀-3,5-디메톡시-벤질 클로라이드 [문헌 (G. M. Makara et. al., J. Org. Chem. 1995, 60, 717)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켜 조 산물을 생성하고, 반-예비 HPLC로 (부분입체 이성질체를 정제하여) 각각의 부분입체 이성질체 II-45a (6.8 mg) 및 II-45b (5.9 mg)를 수득하였다. 이들 산물은 하기 물리적 특성을 갖는다.

HPLC:  $R_t = 13.8$  분 (II-45a) 및 15.9 분 (II-45b) (방법 C). MS: 511 (M+Na).

이외에, 에틸 전달 산물 II-46 (R18 = Et 유사체)를 또한 단리하였으며, 하기 물리적 특성을 가졌다

HPLC:  $R_t = 15.0$  분 (방법 C). MS: 539 (M+Na).

<실시예 54>

화합물 II-47의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 3,3-디메틸-4-옥소- $\gamma$ -락톤과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 10.1 mg의 목적 산물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 13.2$  분 및 14.3 분 (방법 C). MS: 439 (M+H)<sup>+</sup>.

<실시예 55>

## 화합물 II-48의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 2,3-O-이소프로필리덴-D-에리트로노락톤과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 4.1 mg의 목적 산물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 12.9$  분 및 13.6 분 (방법 C). MS: 469 (M+H)<sup>+</sup>.

## &lt;실시에 56&gt;

## 화합물 II-49의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (125 mg)을 3-포름일-N,N-디메틸프로피온아미드와 반응시키고, 고체상 반응으로부터 일반적인 방식으로 히드록시 아미드 중간체 20 mg을 단리하였다. 이 알콜 (10 mg)을 디클로로메탄 (5 ml) 중의 데스-마틴 피요오디난 (105 mg)을 사용하여 0 °C에서 30 분 동안 산화시켰다. 반응 혼합물을 수성의 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 수성의 NaHCO<sub>3</sub> 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 생성된 케토-아미드를 메탄올 (5 ml)로 취하고, 히드라진 수화물 (1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 취하고, 물, 식염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 여과 및 회전 증발법에 의한 용매 제거 후에, 하기 물리적 특성을 갖는 4.9 mg의 목적 산물을 수득하였다.

HPLC:  $R_t = 10.3$  분 (방법 C). MS: 407 (M+H)<sup>+</sup>.

## &lt;실시에 57&gt;

## 화합물 II-50의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 1,4-디옥사스피로[4,5]데칸-온과 반응시켜 하기 물리적 특성을 갖는 4.1 mg의 목적 산물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC:  $R_t = 14.0$  분 (방법 C). MS: 409 (M+H).

## &lt;실시에 58&gt;

## 화합물 II-51a, II-51bc, II-51d의 제조

## ((1,1-디에톡시에톡시)아세톤의 제조)

THF (150 ml) 중의 NaH (2.68 g, 60%)의 냉각된 (0 °C) 현탁액에 THF (20 ml) 중의 1,1-디에톡시에탄올 [문헌 (Zirkle, C. L. et. al. J. Org. Chem. 1961, 26, 395-407)의 절차에 따라 제조됨] (9.00 g) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 메탈릴 클로라이드 (8.0 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 가열 환류하고, 냉각하고, 셀라이트 플러그를 통하여 여과하였다. 용매를 회전 증발법으로 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20% 에테르/헥산)으로 정제하여 1,1-디에톡시에틸메탈릴 에테르 (11.5, 90%)를 생성하였다. TLC에 의하여 출발 물질이 검출되지 않을 때까지 (1 시간), EtOAc (80 ml) 중의 이 에테르 (6.00 g)의 냉각 (-30 °C) 용액을 오존가수분해 하였다. 이 때, 반응물에 산소를 주입하고, Pd(OH)<sub>2</sub> (150 mg)을 처리하고, 수소 분위기하에서 밤새 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과물을 회전 증발법으로 농축하였다. 생성된 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1,1-디에톡시-에톡시)아세톤 (4.53 g, 82%)을 생성하였다.

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 (1,1-디에톡시-에톡시)아세톤 [상기 설명된]과 반응시켰다. 산물의 일부분 (6.5 mg)을 반-에비 HPLC (C-8 역상, 0.1% TCA를 함유하는 65% MeCN-물로 용출)로 분획하였다. 단리된 이성질체 산물은 다음과 같다.

II-51a (0.53 mg, HPLC:  $R_t$  = 15.0 분.) MS: 455 (M+ H), II-51bc (1.25 mg, HPLC:  $R_t$  = 15.3 분 및 15.4 분.) MS: 477 (M+ Na) 및 II-51d (1.31 mg, HPLC:  $R_t$  = 15.8 분.) (방법 C) MS: 477 (M+ Na).

<실시예 59>

화합물 II-52의 제조

II-40a 및 II-40b의 제법에 따라 수득된 조 반응 산물 (10.5 mg)을 염화메틸렌 (20 ml)로 취하고,  $BF_3$  에테레이트 (20  $\mu$ l)를 처리하였다. 2.5 시간 동안의 교반 후에, 용액을 포화  $NaHCO_3$  수용액 및 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조하였다. 여과 및 회전 증발법에 의한 용매 제거 후에, 잔류물을 THF (2 ml)로 취하고, NBS (4.5 mg)로 처리하였다. 밤새 교반한 후에, 추가의 NBS (4.5 mg)를 첨가하고, 반응물을 2.5 시간 동안 더 교반하였다. 조 산물을 짧은 C-18 컬럼 (SEP PAK 카트리지)를 통하여 여과하고, 0.1% TFA를 함유하는 5% 간격 구배의 65%-75% MeCN-물로 용출시켰다. 적절한 분획을 모으고, 수성의  $NaHCO_3$ 로 중화하고,  $CH_2Cl_2$ 로 추출하고, 무수  $MgSO_4$  상에서 건조하였다. 여과 및 회전 증발법에 의한 용매 제거로 브로마이드 (5 mg) 혼합물을 제공하였다. 메톡시에탄올 (2 ml) 중의 브로마이드 혼합물 (5 mg)에 Et<sub>3</sub>N (37  $\mu$ l) 및  $PdCl_2(Ph_3P)_2$  (1.5 mg)을 첨가하고, 혼합물을 일산화탄소 분위기하에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 물로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 수회 세척하고, 유기층을 모아, 식염수, 수성의  $NaHCO_3$ , 1N HCl, 및 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조하였다. 여과 및 진공하에서의 농축으로 1.1 mg의 II-52를 부분입체 이성질체의 혼합물로 수득하였다.

HPLC:  $R_t$  = 13.97 분 및 14.12 분 (방법 C). MS: 557 (M+ H), 579 (M+ Na).

<실시예 60>

화합물 II-53의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 5-클로로-(1-피발릴)-펜탄-2-온 [II-20의 경우에 설명된]과 반응시키고, 주 산물인 단일 부분입체 이성질체를 반-예비 HPLC (C-8 역상 컬럼, 0.1% TFA를 함유하는 물 중의 75% MeCN으로 용출)을 통하여 분리하였다. HPLC:  $R_t$  = 17.2 분 (방법 A).

THF (2 ml) 중의 피발레이트 (5 mg)를  $LiBH_4$  (2 ml, 2M) 용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 1N NaOH 용액, 식염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$  상에서 건조하였다. 여과 및 진공하에서의 농축으로 알콜 II-53 (3.2 mg)을 제공하였다.

HPLC:  $R_t$  = 12.0 분 (방법 A). MS: 441 (M+ H).

<실시예 61>

화합물 II-54의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (50 mg)을 디에톡시부티르알데히드와 반응시켰다. 본 실험 절차는 상기 설명된 II-23, II-40a 및 II-40b 화합물의 제조에 사용된 절차와 유사하다. 조 산물 (TFA 처리에 이어)을 C-8 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 적절한 분획을 모으고, 고형의  $NaHCO_3$ 로 중화한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하여 17.2 mg을 얻었다.

HPLC  $R_t$  = 14.8 분 (방법 C). MS: 455 (M+ H).

<실시예 62>

## 화합물 II-55a 및 II-55b의 제조

실시에 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, (50a) (145 mg)을 2-에톡시카르보닐-2-시클로펜텐온 [문헌 (H. J. Reich et. al. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 5434-47)의 절차에 따라 제조됨]와 반응시켰다. 조 산물을 반-예비 HPLC (C8, 0.1% TFA를 함유하는 65% CH<sub>3</sub>CN-35% 물)로 정제하여 II-55a (1.98 mg)을 생성하였다. HPLC: R<sub>t</sub> = 12.1 분 (방법 C). MS: 465 (M+H), 및 II-55b (7.35 mg) HPLC: R<sub>t</sub> = 14.1 분 및 15.6 분 (방법 C). MS: 465 (M+H).

## &lt;실시에 63&gt;

## 화합물 II-56의 제조

145 °C에서 1 시간 동안 실시예 II-55a (7 mg)의 시료를 DMSO 중의 나트륨 시아나이드를 처리하여 이미드 유도체 II-56을 수득하였다. 수득량: (4.93 mg). HPLC: R<sub>t</sub> = 13.6 분 (방법 C). MS: 519.

## &lt;실시에 64&gt;

## 화합물 II-57의 제조

II-01a (200 mg, 0.54 mmol)의 THF 용액 (10 ml)에 NBS (116 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발법을 통하여 제거하고, 남은 갈색 고형물을 메탄올 (5 ml)과 함께 0.5 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 메탄올로 세척하여, 하기 스펙트럼 특성을 갖는 215 mg (0.48 mmol, 89%)의 목적 산물을 수득하였다.

300 MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>) δ 9.52 (d, 1), 8.65 (s, 1), 8.621 (s, 1), 8.15 (s, 1), 7.78-7.62 (m, 2), 7.44-7.38 (m, 2), 5.20 (m, 1), 4.95 (s, 2), 4.74 (dd, 1), 4.50 (s, 2), 3.53 (m, 1), 2.8 (t, 1), 2.48 (m, 1).

## &lt;실시에 65&gt;

## 화합물 II-58의 제조

THF (40 ml) 중의 (47a) (1 g, 3.2 mmol)의 현탁액에 NBS (632 mg, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 생성된 황색-오렌지색 고형물을 메탄올 (50 ml) 중에 현탁하였다. 슬러리를 여과하고, 소형물을 메탄올로 더 세척하였다. 건조 후, 브로모 화합물 (R<sub>3</sub>=Br) (1.09 g, 2.8 mmol, 88% 수율)을 연 황색 고형물로서 회수하였다 (ESI (M+H) 388.2, 390.2 m/e).

상기 브로마이드의 용액 (1.09 g, 2.8 mmol)에 벤젠 (60 ml) 중의 4,4'-디메톡시벤즈히드롤 (818 mg, 3.4 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (532 mg, 2.8 mmol)을 첨가하고, N-메틸피롤리딘온 (6 ml)을 가열 환류하였다. 24 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (200 ml)로 희석하였다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> (2x), H<sub>2</sub>O (2x), 및 식염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 진공하에서 용매를 제거하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc-헥산)를 통하여 정제하여 목적의 DMB 보호된 3-브로모인돌 유도체 (1.5 g, 2.4 mmol, 87% 수율)을 오렌지색 고형물로서 제공하였다: (ESII-MS (M+H) 616.5 m/e).

250 ml의 밀봉가능한 관에 DMB 보호된 3-브로모 화합물 (1.5 g, 2.4 mmol), 비스(트리페닐포스피닐)팔라듐 디클로라이드 (100 mg, 0.14 mmol), 무수 아세트산나트륨 (3.9g, 4.8 mmol), 및 메톡시에탄올 (50 ml)을 충전하였다. 상기 관을 교대로 CO로 배기하고 충전하여 CO 분위기하에 두었다. 그 후, 150 °C의 오일조로 저하시켰다. 4 시간 후, 상기 관을 실온으로 냉각하고, CO로 재충진하였다. 이것을 반응이 총 10시간이 되도록 한번 더 반복하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (250 ml)로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 건조하였다. 잔류물을 메탄올로 분쇄하여 황색 고형물로서 3-카르복시 화합물 (1.29 g, 2.02 mmol, 84% 수율)을 생성하였다. ESII MS (M+H) 639.6 m/e.

염화메틸렌 (20 ml) 중의 상기 에스테르 (1.2 g, 1.9 mmol)의 용액에 티오아니솔 (1 ml)에 이어 TFA (4 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고, 잔류물을 디에틸에테르에 현탁하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물이 무색이 될 때까지 고형물을 디에틸에테르로 세척하였다. 탈보호된 에스테르 (636 mg, 1.54 mmol)를 회백색 고형물로서 단리하였다: ESII-MS (M+H) 413.4 m/e.

상기 에스테르 (500 mg, 1.2 mmol)를 염화메틸렌 (15 ml)에 현탁하고, 염화메틸렌 중의 디이소부틸알루미늄히드라이드의 용액 (5.5 ml, 5.5 mmol, 1.0 M)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 후에, 반응물을 메탄올로 켄칭하였다. 회전 증발법으로 용매를 제거하고, 잔류물에 물을 첨가하였다. 슬러리를 여과하고, 고형물을 건조하였다. 목적의 산물 [ $A_1, A_2=H_2$ ,  $B_1, B_2=O$ ,  $R_3=CH_2OH$ ,  $R_4=R_5=R_6=H$ ,  $Q=NH$ ] (367 mg, 1.08 mmol)을 연황색 고형물로서 수득하였다. ESII-MS (M+H) 341.3 m/e.

밀봉 가능한 관에서, 2-메톡시에틸알콜 (25 ml) 중의 알콜 (430 mg, 1.2 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 무수물 (340  $\mu$ l, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 15 시간 가열하였다. 관을 냉각하고, 반응 용기에 물을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 현탁액을 여과하여 목적의 에테르 [ $A_1, A_2=H_2$ ,  $B_1, B_2=O$ ,  $R_3=CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $R_4=R_5=R_6=H$ ,  $Q=NH$ ] (370 mg, 0.93 mmol, 77% 수율)를 옐로우색 고형물로서 수득하였다. ESII-MS (M+H) 399.5 m/e.

상기 에테르 (370 mg, 0.93 mmol)를 DMF (20 ml)에 용해하였다. 용매 부피를 -50% (30 mmHg)로 감소시켰다. 수소화 나트륨 (45 mg, 0.93 mmol의 광유 중의 60% 분산액)을 한번에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 글리시딜 메실레이트 (170 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60 °C에서 18 시간 더 교반하였다. 조 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc-헥산 내지 10% MeOH-EtOAc)로 목적의 산물 II-58 (90 mg, 0.2 mmol, 22%)를 제공하였다.

300 MHz  $^1H$  NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  9.50 (d, 1), 8.60 (s, 1), 7.95 (s, 1), 7.80-7.31 (m, 5), 5.18 (m, 1), 4.90 (s, 2), 4.74 (dd, 1), 4.65 (s, 2), 4.50 (s, 2), 3.62 (d, 2), 3.53 (m, 1), 3.50 (d, 2), 3.25 (s, 3), 2.8 (t, 1), 2.48 (m, 1).

<실시예 66>

화합물 II-59의 제조 [도 16]

260 ml의 벤젠 중에 잘 교반된 (49a)의 용액 (1.4 g, 4.1 mmol)에  $MnO_2$  (2.16 g, 24.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 가열 환류하였다. 고온의 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 고온의 THF (5 X 20 ml)로 세척하고, 여과물을 진공하에서 농축하였다. 조 산물을 MeOH로 분쇄하고, 여과하고, 냉각된 MeOH로 분쇄하고, 건조하여 인단 온 유도체 (68a) (1.13 g, 85% 수율)을 수득하였다. HPLC (방법 C)  $R_t = 17.24$  분.

0 °C의 아르곤 분위기하에서 무수 THF (10 ml) 중의 (68a) (0.05 g, 0.09 mmol)의 자기적으로 교반된 현탁액에 시클로펜틸마그네슘 브로마이드 (Et<sub>2</sub>O 중의 2M 용액) (0.079 g, 5 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후에, 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 켄칭하고, 상 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 X 7 ml)로 추출하고, 유기 추출물을 모아 물 및 식염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공하에서 농축하여 부가 산물을 생성하였다.

HPLC (방법 C)  $R_t = 17.36$  분.; MS = 621 (M+H); 643 (M+Na).

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 및 Et<sub>3</sub>SiH (6 ml)의 혼합물 중의 산물의 잘 교반된 용액 (0.035 g, 0.056 mmol)에 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 실온에서 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 진공하에서 농축하여 조 산물을 제공하였다. 실리카 겔 상의 급속 크로마토그래피에 의한 조 산물의 정제로 II-59 (9.1 mg, 42% 수율)를 생성하였다.

HPLC (방법 C)  $R_t = 15.96$  분.; MS: 379 (M+H).

<실시예 67>

## 화합물 II-60의 제조 [도 16]

-78 °C의 아르곤 분위기하에서 무수 THF (5 ml) 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중의 1M 용액), (0.21 ml, 1.26 mmol)의 자기적으로 잘 교반된 용액에  $\gamma$ -부티로락톤 (100 mg, 1.26 mmol)을 첨가하였다. -78 °C에서 45분간 교반한 후에, 에놀레이트 용액을 -78 °C에서 카놀라를 통하여 무수 THF (5 ml) 중의 (68a) 용액 (70 mg, 0.12 mmol)으로 옮겼다. 에놀레이트 용액을 첨가한 후에, 반응물의 온도를 2 시간에 걸쳐 0 °C로 승온하였다. 냉각된 0 °C의 반응 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 수용액으로 킨칭하고, 상 분리하였다. 수성상을 EtOAc (3 X 25 ml)로 추출하고, 유기 추출물을 모아 물, 식염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 진공하에서 농축하여 조 산물을 생성하였다. 조 산물을 EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 실리카 겔 상의 급속 크로마토그래피에 의한 조 산물의 정제로 부가 산물 (16 mg, 18% 수율)을 생성하였다.

HPLC (방법 C)  $R_t$  = 15.47 분.; MS: 637 (M+H), 659 (M+Na)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 및  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5 ml)의 혼합물 중의 상기 산물의 잘 교반된 용액 (15 mg, 0.023 mmol)에 트리플루오로아세트산 (0.6 ml)을 실온에서 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 진공하에서 농축하여 조 산물을 수득하였다. 조 산물을 EtOAc (3 x 10 ml)로 반복하여 증발시켰다. 조 산물을 헥산으로 분쇄하고, 고형물을 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조하여 II-60 (9 mg, 100% 수율)을 제공하였다.

HPLC (방법 C)  $R_t$  = 11.00 분.; MS: Obs: 433 (M+K).

## &lt;실시예 68&gt;

## 화합물 II-61의 제조

화합물 II-58의 합성의 경우 설명된 알콜 [ $A_1, A_2 = \text{H}_2$ ,  $B_1, B_2 = \text{O}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ ,  $Q = \text{NH}$ ] 중간체 (360 mg, 0.9 mmol)를 밀봉가능한 관에 에탄올 (15 ml)과 함께 두었다. 이 현탁액에 트리플루오로아세트산 무수물 (254  $\mu\text{l}$ , 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70 °C로 15 시간 동안 가열하였다. 관을 냉각하고, 내용물을 RB-플라스크로 옮겼다. 용매를 증발시키고, 고형물을 메탄올로 분쇄하여 오렌지색 고형물로서 목적의 에테르 (239 mg, 0.65 mmol, 72% 수율)을 제공하였다. (ESI-MS (M+H) 369.3 m/e).

화합물 II-61은 DMF (10 ml) 중의 에테르 [ $A_1, A_2 = \text{H}_2$ ,  $B_1, B_2 = \text{O}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$ ,  $Q = \text{NH}$ ] (122 mg, 0.33 mmol), NaH (16 mg, 0.33 mmol) 및 글리시딜 메실레이트 (76 mg, 0.5 mmol)을 사용하여 상기 II-58의 경우에 설명된 동일한 절차를 사용하여 제조하였다. 하기 스펙트럼 특성을 갖는 총 103 mg (0.24 mmol, 73%)의 목적 산물이 수득되었다.

300 MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  9.52 (d, 1), 8.60 (s, 1), 8.60 (s, 1), 7.96 (s, 1), 7.78-7.62 (m, 2), 7.44-7.38 (m, 2), 5.20 (m, 1), 4.95 (s, 2), 4.78 (dd, 1), 4.62 (s, 2), 4.5 (s, 2), 3.54 (q, 2), 3.52 (t, 2), 2.78 (t, 1), 2.48 (m, 1), 1.20 (t, 3).

## &lt;실시예 69&gt;

## 화합물 II-62의 제조

무수 DMF (15 ml) 중의 (47a) 용액 (290 mg, 0.94 mmol)에 수소화나트륨 (45 mg, 0.94 mmol)의 광유중의 60% 분산액을 한번에 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 2-테트라히드로푸르푸릴 메실레이트 (200 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 60 °C (오일조 온도)로 24 시간 동안 가열하고, 그 후 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 침전물을 디에틸 에테르로 세척하였다. 용매를 농축하고, 잔류물을 1:1 디에틸 에테르/메탄올로 분쇄하고, 고형물을 모았다. 생성된 황갈색 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 정제하여 목적의 산물 (140 mg)을 생성하였다.

용점 > 250 °C,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.52 (d, 1), 8.58 (s, 1), 8.01 (d, 1), 7.76 (d, 1), 7.68 (d, 1), 7.50 (dd, 1), 7.44-7.31 (m, 3), 4.95 (m, 1), 4.80 (m, 2), 4.50 (s, 2), 4.23 (m, 2) 3.75 (q, 1), 3.56 (q, 1), 1.80 (m, 4); MS (ES+) 395 (M + 1).

#### <실시예 70>

##### 화합물 II-63의 제조

상기 화합물은 (47a) (280 mg, 0.9 mmol), 수소화나트륨 (광유중의 60% 분산액) (42 mg, 0.9 mmol) 및 2-테트라히드로푸르푸릴 메실레이트 (200 mg, 1.1 mmol)로부터 II-62에서 설명된 것과 기본적으로 동일한 절차로 제조하였다. 72 시간 후에 추가의 NaH (10 mg) 및 메실레이트 (50 mg)을 실온에서 첨가하고, 반응물을 24 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 조 혼합물을 여과하고, 침전물을 DMF로 세척하였다. 용매를 농축하고, 생성된 고형물을 메탄올로 분쇄하고, 모았다. 조 산물을 HPLC (60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ - $\text{H}_2\text{O}$  0.1% TFA)로 정제하여 목적의 산물을 생성하였다.

mp > 250 °C,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.54 (d, 1), 8.61 (s, 1), 8.05 (d, 1), 7.80 (d, 1), 7.70 (d, 1), 7.58 (dd, 1), 7.44-7.31 (m, 3), 4.95 (m, 1), 4.75 (m, 2), 4.56 (s, 2), 4.00 (m, 2) 3.6 (m, 2), 1.95 (m, 1), 1.80 (m, 2); ESI MS (ES+) 395 (M + 1).

#### <실시예 71>

##### 화합물 II-64의 제조

실시예 8에서 설명된 일반적인 SPS 절차에 이어, 수지를 TFA로 처리하지 않은 것을 제외하고는 (50a) (50 mg)을 소르브산 알데히드와 반응시켜 수지 결합된 알돌 산물 (50d)를 제공하였다. 60 °C에서 1 ml의 테트라히드로푸란:디클로로메탄 (1:1) 중의 4-페닐-1,2,4-트리아졸린-3,5-디온 (100 mg, 0.57 mmol)에 수지 (50d) (0.025 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉각조에서 1 시간 동안 교반하고, 냉각조를 제거한 후 혼합물을 실온에서 0.5 시간 더 교반하였다. 수지를 여과하고, 실시예 8에서 설명된 것처럼 작업하여, 화합물 II-64 [결정성 고형물 (15 mg)]을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

HPLC (방법 D)  $R_t$  = 24.9, 25.7, 26.4, 27.6, 28.2, 28.6, 29.2 분; MS: 582 (M+H).

#### <실시예 72>

##### 화합물 II-65의 제조

아르곤 하에서 0.25 ml의 무수 테트라히드로푸란 중의 수지 (50a) (50 mg, 0.025 mmol)에 테트라히드로푸란 중의 에틸 마그네슘 브로마이드 (0.8 ml, 0.8 mmol)의 0.1 M 용액을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 자성 교반기를 사용하여 45 분 동안 부드럽게 요동하였다. 헥사메틸포스포리미드 (1.0 ml)를 주사기를 사용하여 1 분에 걸쳐 첨가하고, 교반을 10 분 더 계속하였다. (브로모메틸)시클로프로판 (1.0 ml, 다량)을 주사기를 사용하여 한번에 첨가하고, 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 16 시간 동안 가열 환류하였다. 포화 염화암모늄 용액 (5 ml)을 첨가하여 반응을 쉼시켰다. 수지는 여과지 (쿠어스 깔대기) 상에서 여과에 의하여 상층액으로부터 제거하고, (3 x 10 ml 부분의) 물, N, N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 이소프로판올, 에틸 에테르, 및 디클로로메탄을 사용하여 연속적으로 세척하였다. 그 결과의 수지를 간단히 공기 스트림 중에서 건조하고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 1 시간 동안 교반하면서 디클로로메탄 (10 ml) 중의 1% 트리플루오로아세트산 용액을 처리하였다. 체이서로서 (10 ml)의 디클로로메탄을 사용하는 여과법에 의해 소비된 수지로부터 유기물을 분리하였다. 유기물을 농축하고, 무수 톨루엔 (10 ml)을 플라스크에 첨가하고, 잔류하는 물을 2차 농축으로 제거하였다. 고형물을 진공하에서 건조하여 황녹색 유리로서 화합물 II-65, 12 mg를 생성하였다.

HPLC (방법 D)  $R_t$  = 25.1 분; MS: 419 (M+H).

#### <실시예 73>

## 화합물 II-66의 제조

짧은 길이의 증류 장치가 장착된 화염 건조된 둥근 바닥 플라스크에서 화합물 (47a) (50 mg, 0.16 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml)에 용해하였다. 고 진공 (1-2 mm Hg)을 사용하여 40 °C에서 증류하여 대략 3 ml의 DMF를 제거하여 임의의 오염되는 물을 제거하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 수소화나트륨 (7.0 mg, 0.18 mmol, 광유 중의 60% 분산액)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 50 °C로 가열하여 완전한 음이온 생성을 보장하였다. 1-시아노-1-히드록시메틸시클로프로판의 토실화 (디클로로메탄 중의 p-톨루엔술폰산 무수물 및 피리딘을 사용)로부터 제조된 1-시아노-1-(p-톨루엔술폰닐옥시메틸)시클로프로판 (45 mg, 0.177 mmol)을 첨가하고, 18 시간 동안 50-60 °C로 계속해서 가열하였다. 반응은 여러 액적의 물을 첨가하여 켄칭하고, 진공하에서 농축하였다. 생성된 고형물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 ml)에 재용해하고, 먼 플러그를 통하여 여과하였다. C8 역상 컬럼 상의 예비 고성능 액체 크로마토그래피 (55% 아세토니트릴:물)로 6 mg의 목적 화합물 II-66을 생성하였다.

HPLC (방법 C)  $R_t$  = 13.5 분; MS: 390 (M+ H).

## &lt;실시예 74&gt;

## 화합물 II-67의 제조 (반응식 20을 통한)

무수 아세토니트릴 (50 ml) 중의 화합물 (47a) (1.5 g, 4.8 mmol), tert-부틸 아크릴레이트 (1.5 ml, 10 mmol), DBU (11 액적), 및 tert-부탄올 (2 ml)의 혼합물을 아르곤하에서 5일동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에테르 (27 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 여과하고, 에테르 (3 X 10 ml)로 세척하고, 건조하여, 마이클 부가 산물 (96a) [ $R^{18}=R^{23}=H$ ,  $R^7=tert\text{-부틸}$ ] (1.55 g, 73% 수율)을 제공하였다. HPLC (방법 D):  $R_t$ : 31.54.

2 ml의 염화메틸렌 중의 tert-부틸 에스테르 (96a)의 잘 교반된 현탁액 (1.55 g, 3.5 mmol)에 실온에서 트리플루오로아세트산 (15 ml)을 첨가하였다. 혼합물 실온에서 1 시간 더 교반하고, TFA 및 염화메틸렌을 진공하에서 제거하고, 톨루엔 (3 X 15 ml)과 함께 공비하고, 진공하에서 건조하여 산 (97a) [ $R^{18}=R^{23}=H$ ], (1.4 g, 99% 수율)을 수득하였다.

HPLC (방법 D) :  $R_t$  = 22.89 분.

DMF (8 ml) 중의 BOP (0.165 g, 0.37 mmol), HOBt (0.040 g, 0.029 mmol)의 잘 교반된 혼합물을 5 °C로 냉각하고,  $Et_3N$  (24 액적) 및 상기 산 (97a) (0.1 g, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 °C에서 30분 더 교반하고, 그 후 벤질 머캡탄 (15 액적)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 더 교반하고, 물 (50 ml)로 켄칭하였다. 고형물을 여과하고, 물 (3 x10 ml)로 세척하고, 건조하여, 티오-에스테르 (98a) [ $R^{18}=R^{23}=H$ ,  $R^7=Bn$ ], (0.145 g, 99% 수율)을 제공하였다.

HPLC (방법 D):  $R_t$  = 32.22 분. MS: 489 (M+ H) 및 511 (M+ Na).

NMP (6 ml) 및 아세톤 (6 ml)의 혼합물 중의 티오-에스테르 (98a) (40 mg, 0.081 mmol)의 잘 교반된 용액에 Pd/C (10%) (100 mg) 및  $Et_3SiH$  (1 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 분 동안 55 °C로 가열하고, 셀라이트 패드로부터 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 여과물을 농축하여 조 알데하이드 (99a) [ $R^{18}=R^{23}=H$ ] (10 mg, 33% 수율)을 생성하였다. HPLC (방법 D):  $R_t$  = 23.50 분. 다음 반응에 조 알데하이드 (99a)를 직접 사용하였다. 1-메틸-2-피롤리딘온 (3 ml) 중의 알데하이드 (99a) (10 mg, 0.027 mmol) 및 시스테인 메틸 에스테르 염산염 (20 mg, 0.116 mmol)의 혼합물의 잘 교반된 용액에 트리에틸아민 (20 액적)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 24 시간 동안 교반하고, 2 M 중탄산나트륨 용액 (10 ml)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 X 7 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아 물, 식염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 진공하에서 농축하여, 조 산물을 제공하고, 이를 반-예비-HPLC 방법을 사용하여 정제하여 화합물 II-67 2.6 mg을 제공하였다. 16% 수율, 95% 순도, HPLC (방법 D):  $R_t$  =23.14 분; MS: 484 (M+ H) 및 506 (M+ Na)

## &lt;실시예 75&gt;

화합물 II-68 및 II-69의 제조

THF (1 ml) 중의 II-35 및 II-36 (2 mg, 부분입체 이성질체의 혼합물)의 용액에 에틸 이소시아네이트 (30  $\mu$ l)를 첨가하였다. 발색 교반한 후에, 혼합물을 메탄올 (1 ml)로 켄칭하고, 증발법으로 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 예비 TLC (톨루엔/EtOAc, 1/1)으로 정제하고, 두 밴드를 분리하였다. 가장 작은 극성의 밴드가 화합물 II-68 [HPLC:  $R_t$  = 17.01 분 (방법 A), MS: 553 (M+H) 및 575 (M+Na)]을 제공하고, 극성의 밴드가 화합물 II-69 [HPLC:  $R_t$  = 14.74 분 (방법 A), MS: 482 (M+H) 및 520 (M+Na)]를 제공하였다.

본 특허 명세서에 언급된 특허, 특허출원 및 간행된 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 도입되는 것을 의도한다.

당 분야의 숙련자에게 있어 명백하듯이 본 발명의 취지를 벗어남없이 많은 변화 및 변경이 본 발명의 바람직한 구현예에서 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변화가 본 발명의 범위내에 있는 것으로 의도된다.

**도면의 간단한 설명**

도 1은 R<sup>1</sup> 보호된 용합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 제법을 나타내는 개략도.

도 2는 본 발명의 시클릭 화합물의 아시클릭 시약으로부터의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 3은 분자내 이극성 환식 첨가반응을 통한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 4는 분자내 이극성 환식 첨가반응을 통한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

도 5는 카르브음이온 중간체와 시클릭 케톤, 에폭시드, 옥시란 또는 아지리딘과의 반응 및 마이클 첨가반응에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 6은 친핵체로서 바람직하게 적절히 치환된 시클릭 중간체의 도입에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 7은 카르브음이온 중간체와 고 친전자성 시약의 반응에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 8은 친전자체로서 바람직하게 적절히 치환된 시클릭 중간체를 사용하는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 9는 시클릭 치환체가 올레핀계 기로부터 형성되는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 10은 R<sup>1</sup> 보호된 용합 피롤로카르바졸 및 이소인돌론의 제법을 나타내는 개략도.

도 11은 가용성의 수지 결합된 N-락탐 보호된 용합 피롤로카르바졸의 제법을 나타내는 개략도.

도 12는 카르브음이온 중간체와 친전자성 C=Y 결합을 함유하는 아시클릭 제제와의 반응에 의하여 직접 시클릭 치환체를 제공하는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 13은 분자내 이극성 환식 첨가반응을 통한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 14는 분자간 이극성 환식 첨가반응을 통한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 15는 카르브음이온 중간체와 시클릭 케톤, 에폭시드, 옥시란 또는 아지리딘과의 반응 및 마이클 첨가반응에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

도 16은 친핵체로서 바람직하게 적절히 치환된 시클릭 중간체의 도입에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

도 17은 카르브음이온 중간체와 고 친전자성 시약의 반응에 의한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

도 18은 친전자체로서 바람직하게 적절히 치환된 시클릭 중간체를 사용한 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

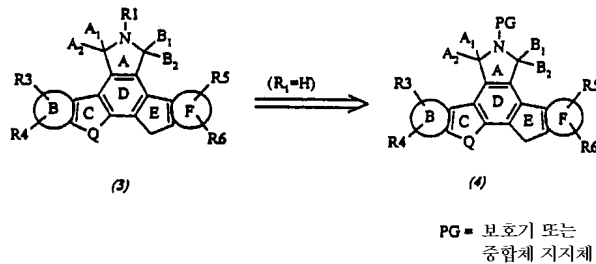
도 19는 시클릭 치환체가 올레핀계 기로부터 형성되는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

도 20은 시클릭 치환체가 알데히드 중간체로부터 형성되는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 개략도.

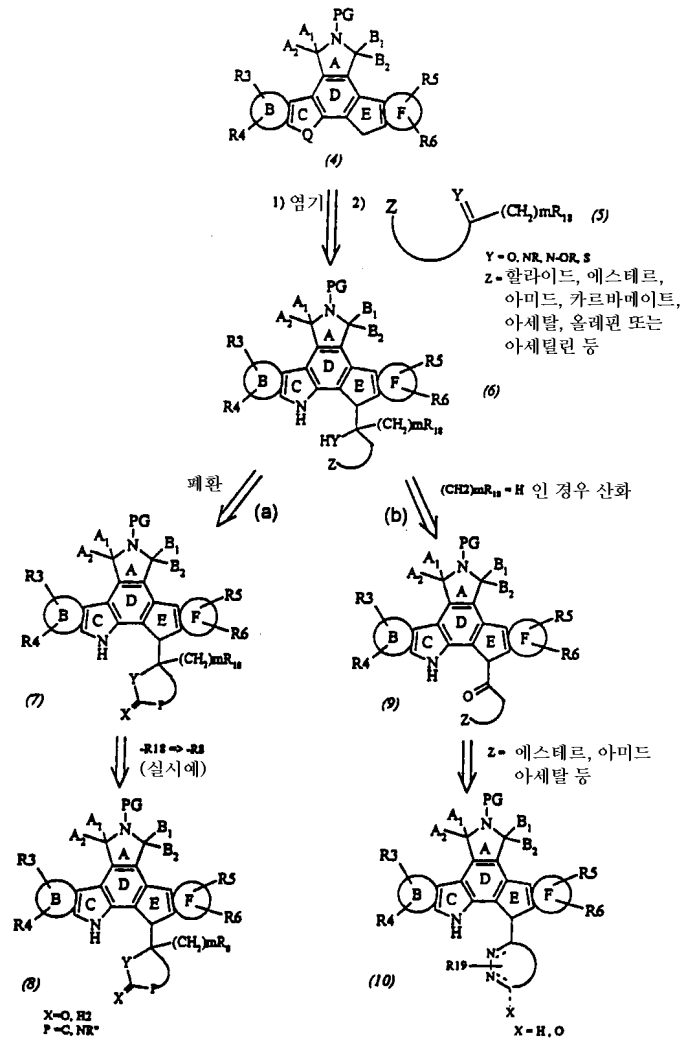
도 21은 시클릭 치환체가 알데히드 중간체로부터 형성되는 본 발명의 시클릭 화합물의 일반적인 제법을 나타내는 또 다른 개략도.

도면

도면1

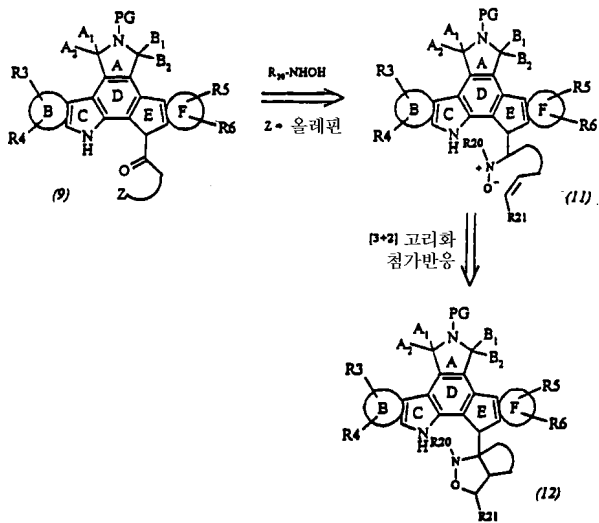


도면2



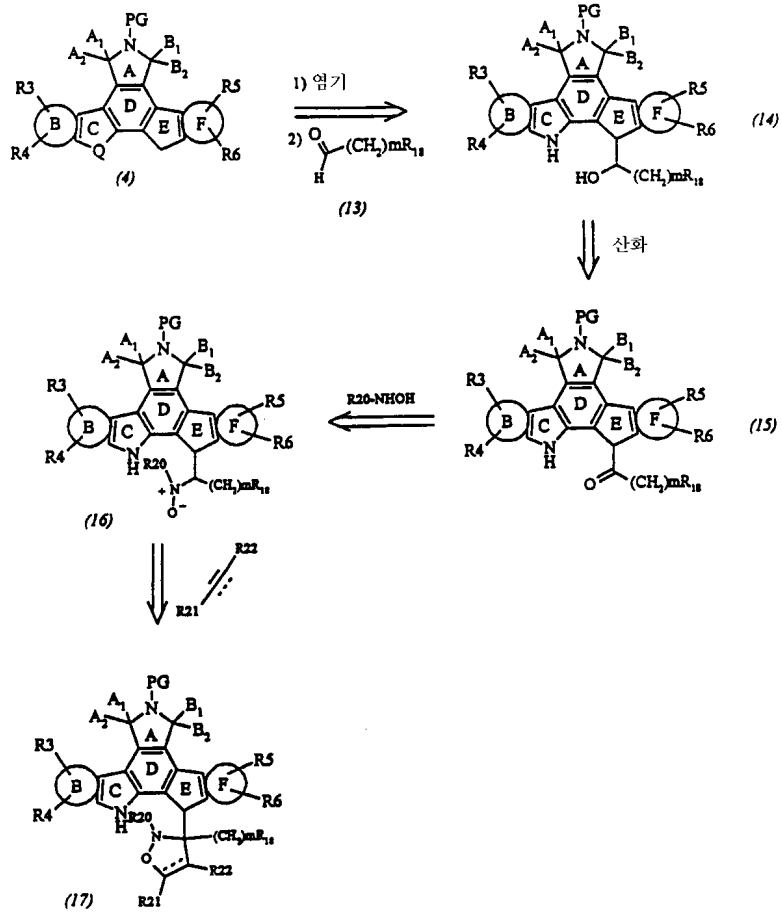
도면3

분자내 이극성 고리화 첨가 반응을 통한 시클릭 치환체의 제조

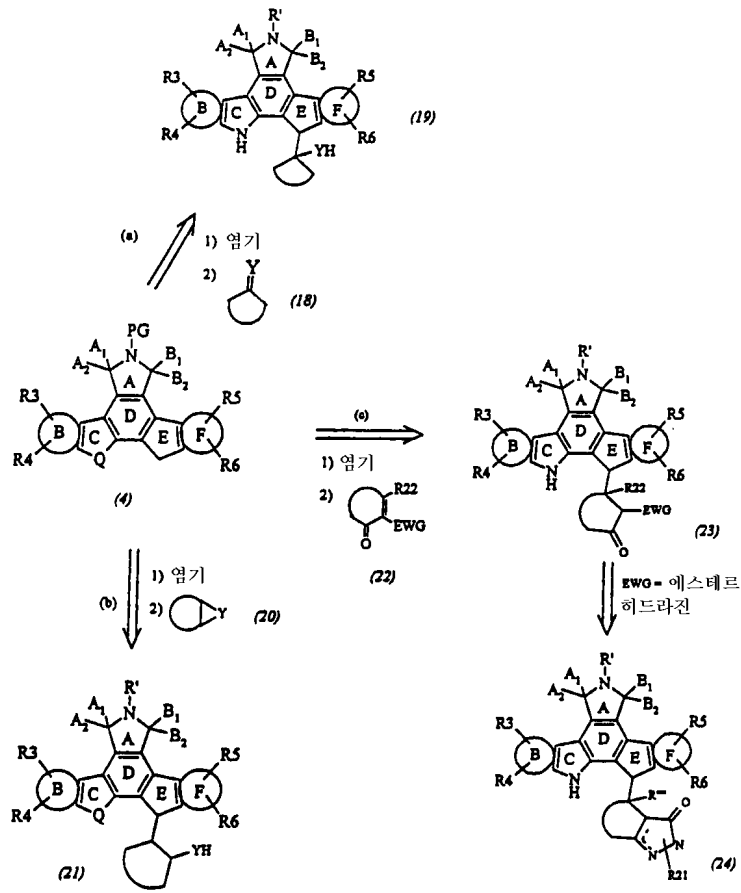


도면4

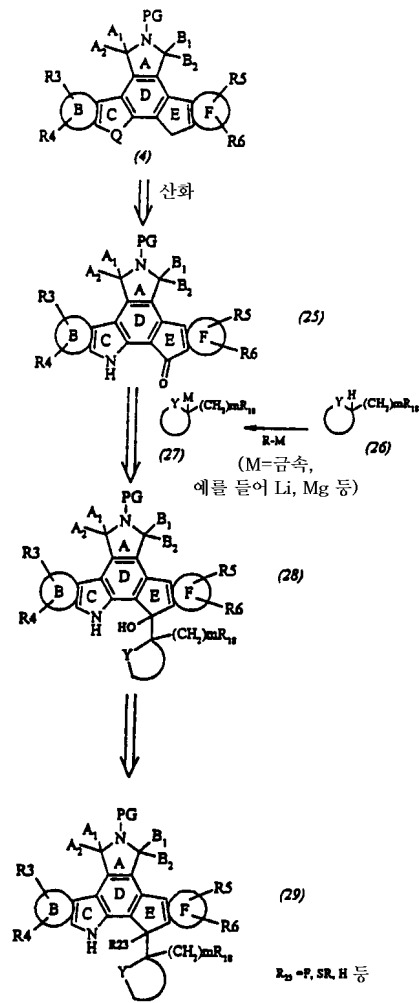
분자내 이극성 고리화 첨가 반응을 통한 시클릭 치환체의 제조



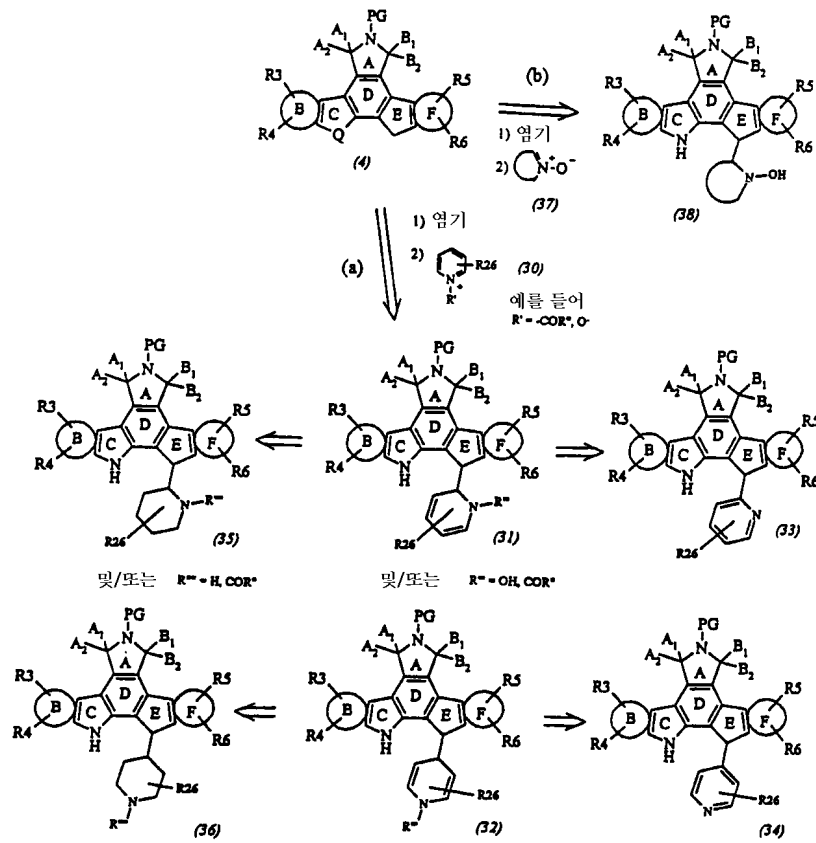
도면5



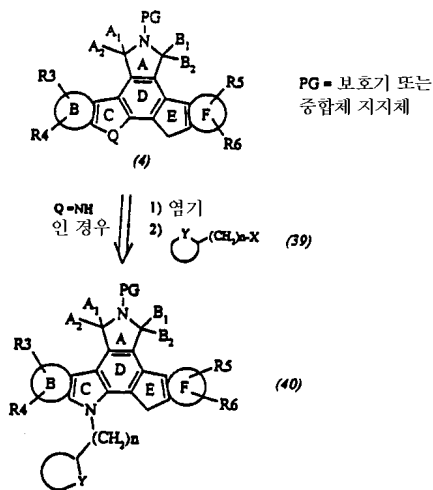
도면6



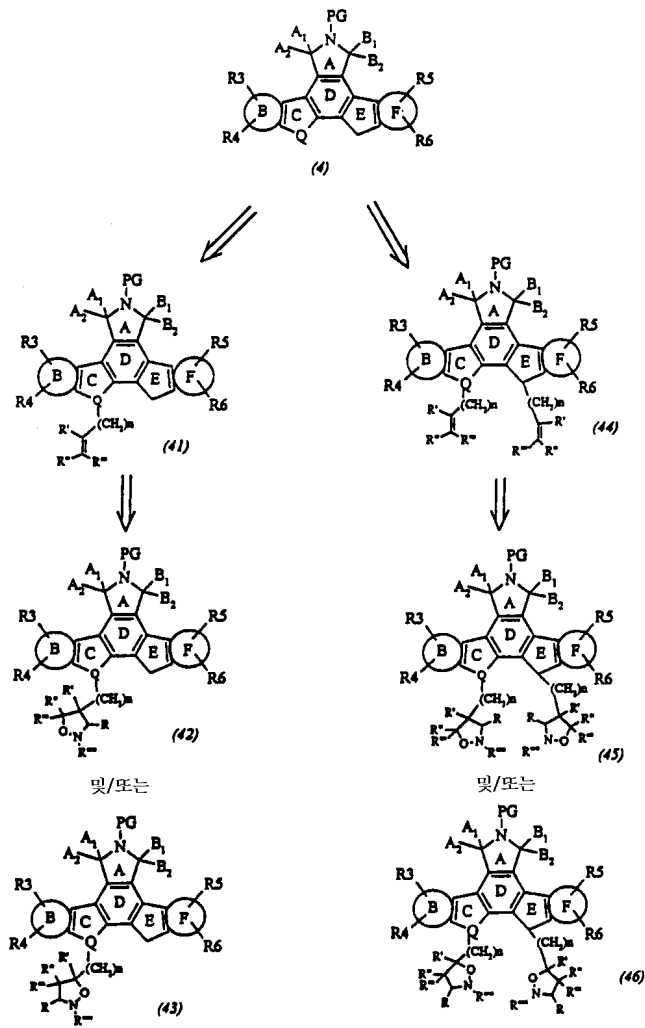
도면7



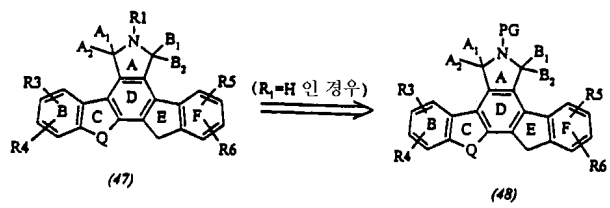
도면8



도면9



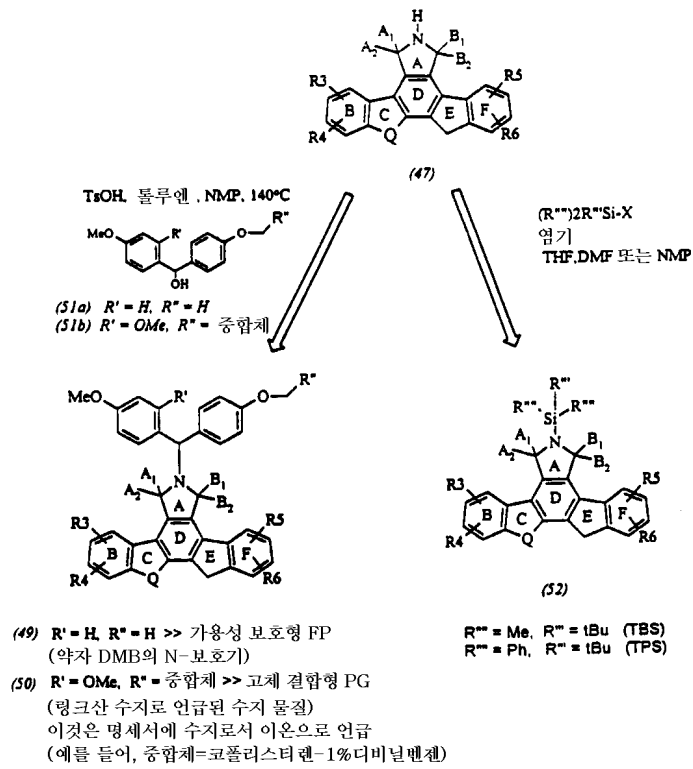
도면10



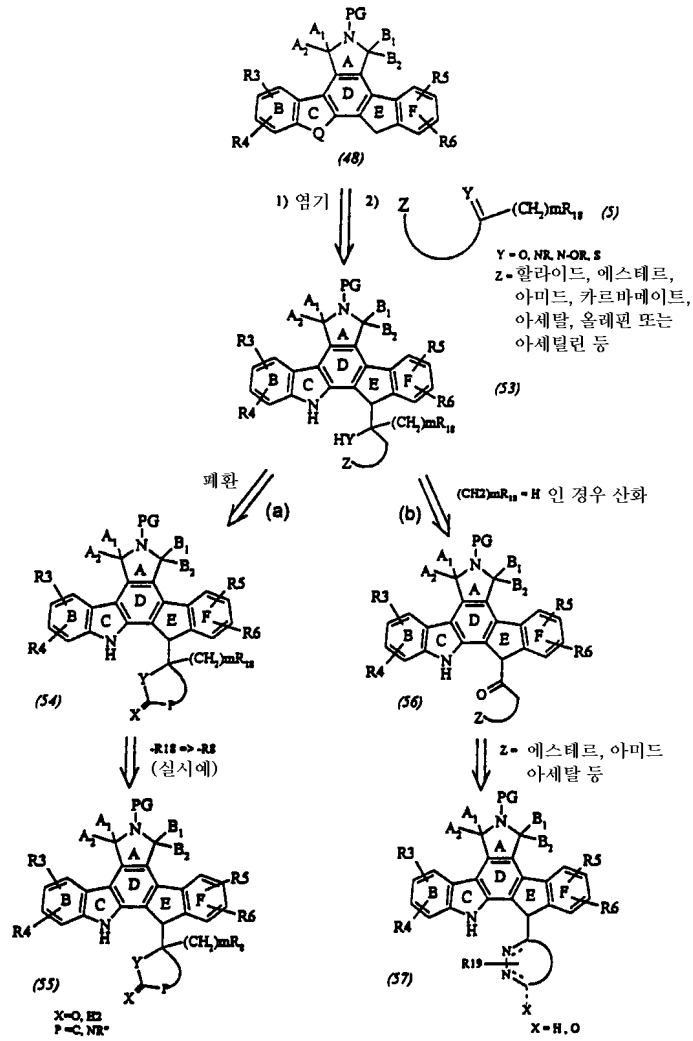
PG = 보호기 또는 중합체 지지체

도면11

가용성이며 수지가 결합된 N-락탐 보호형 용합 피롤로카르바졸(FP)의 제조

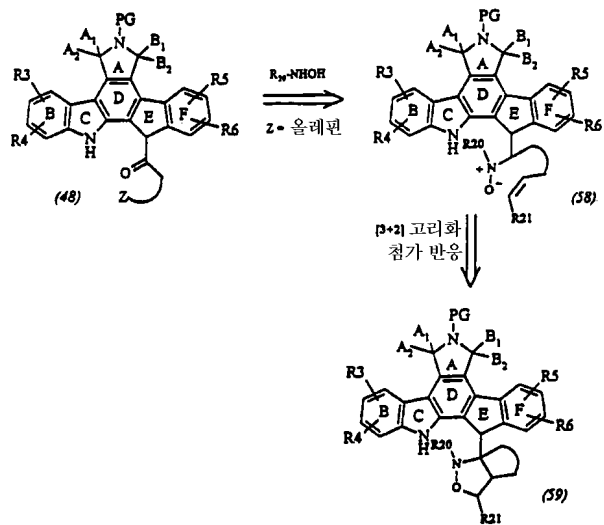


도면12



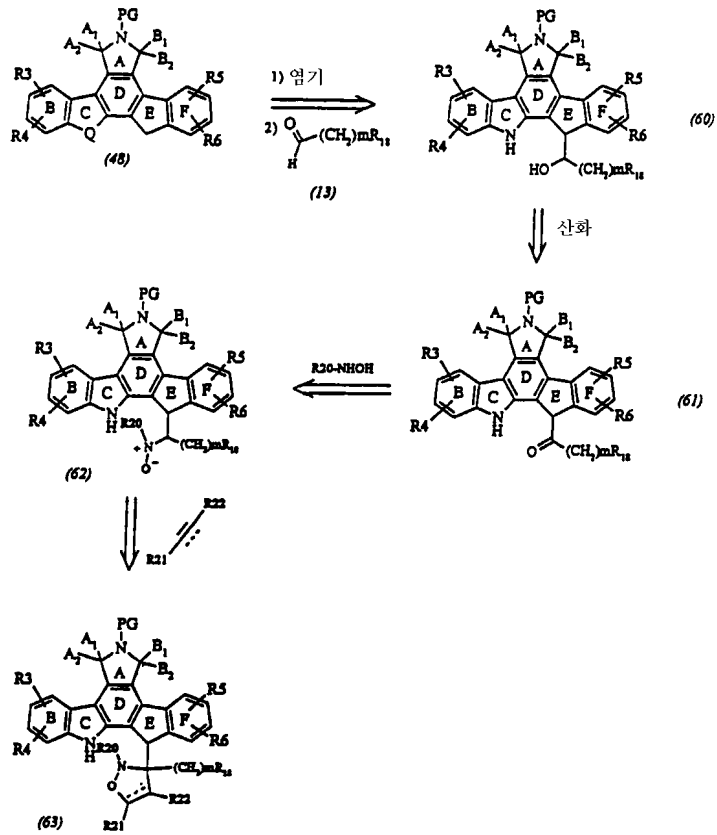
도면13

분자내 이극성 고리화 첨가 반응을 통한 시클릭 치환체의 제조

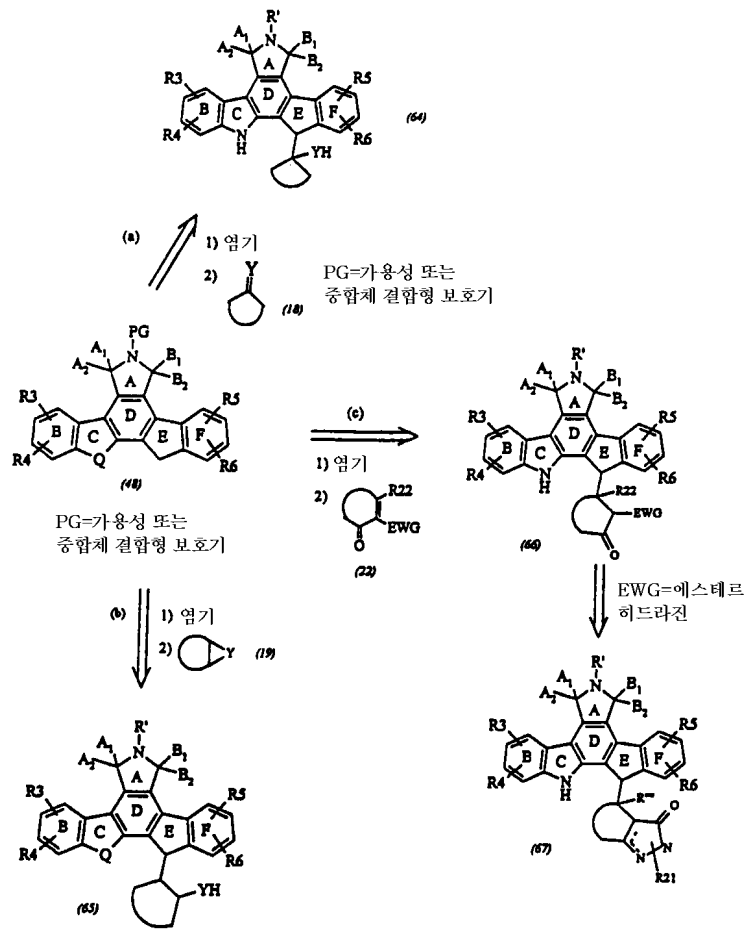


도면14

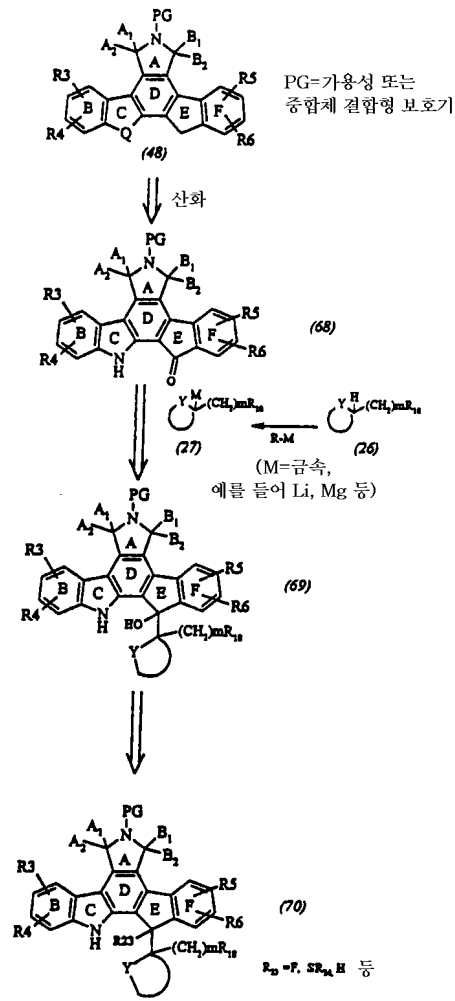
분자내 이극성 고리화 첨가 반응을 통한 시클릭 치환체의 제조



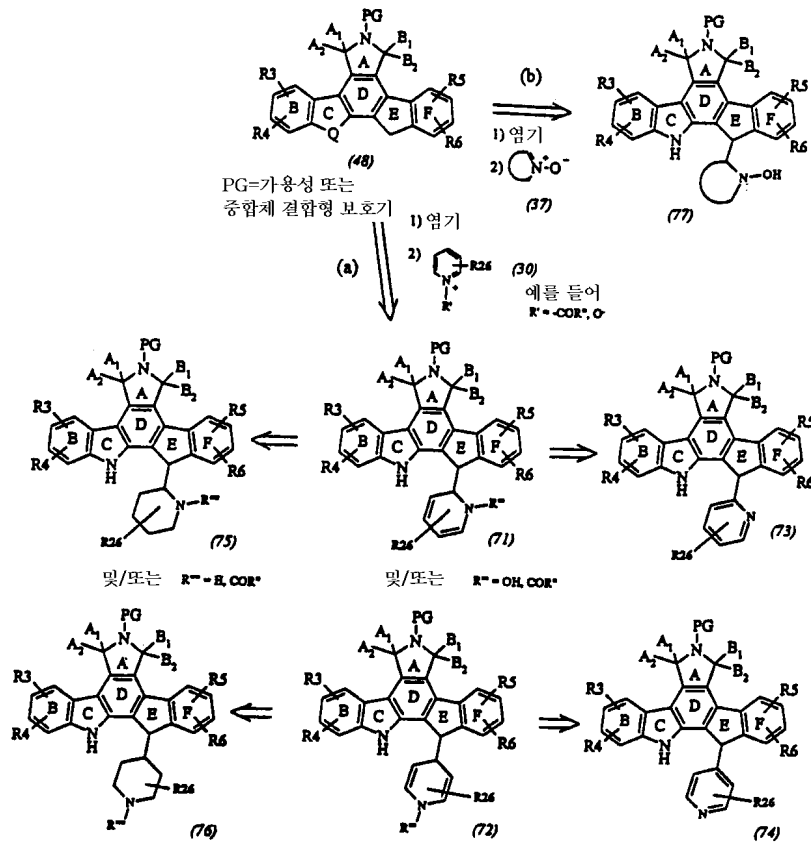
도면15



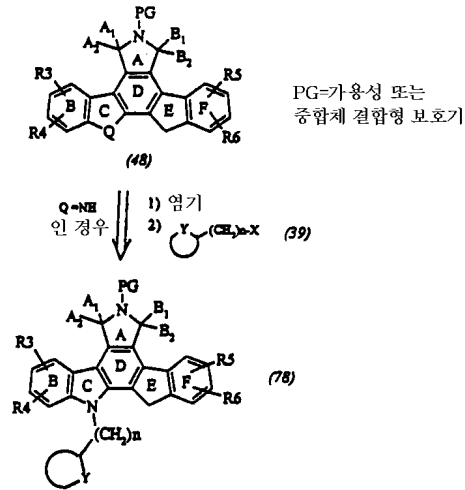
도면16



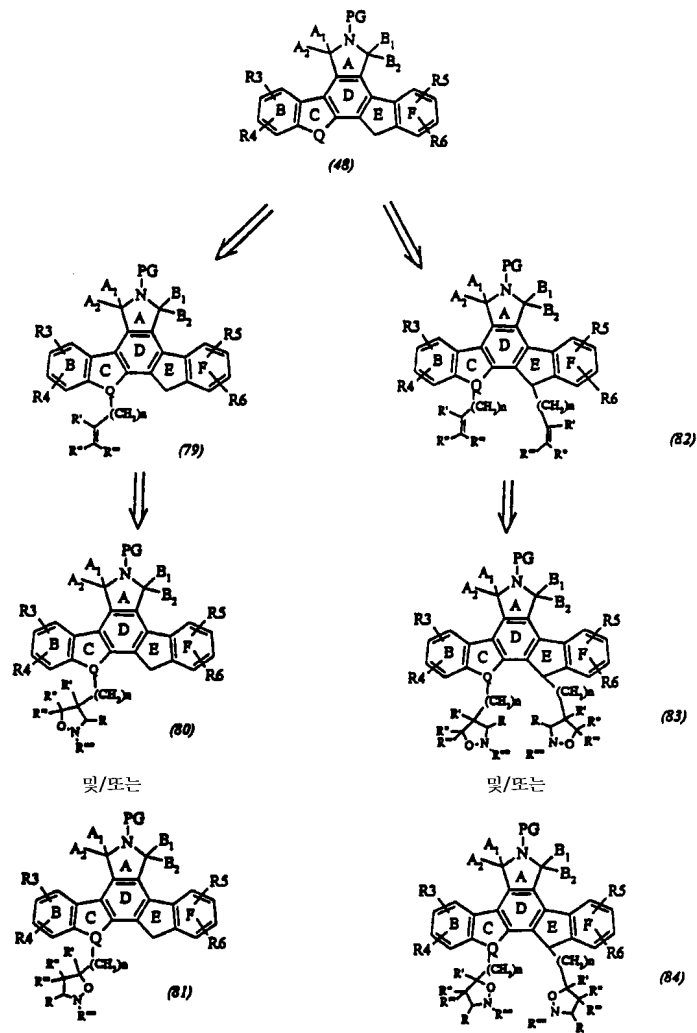
도면17



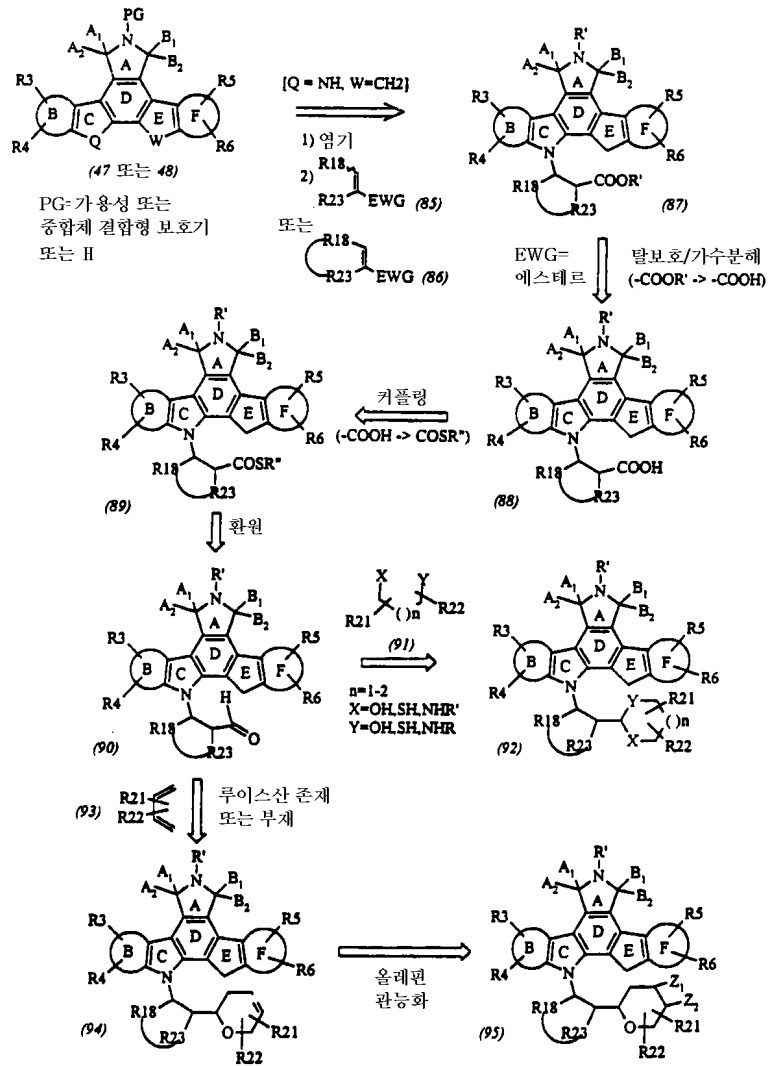
도면18



도면19



도면20



도면21

