



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0106633
(43) 공개일자 2009년10월09일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7017692</p> <p>(22) 출원일자 2008년01월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년08월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/051076</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/095835
국제공개일자 2008년08월14일</p> <p>(30) 우선권주장
07101742.0 2007년02월05일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
니코메드 게엠베하
독일 (테-78467) 콘스탄츠 빅-골덴-스트랏세 2</p> <p>(72) 발명자
바인브레너 스테펜
독일 78465 콘스탄츠 루저론백 4
둔킨 토르스텐
독일 78269 폴커츠하우젠 카스타니엔백 24
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김성기, 김진희</p> |
|--|--|

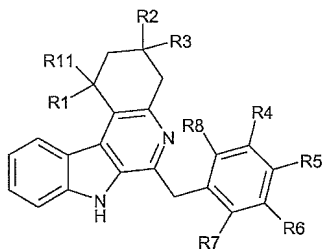
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) PDE5 억제제로서 유용한 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체는 5형 포스포디에스테라아제의 효과적인 억제제이다:

화학식 I



상기 화학식에서, R1 내지 R8 및 R11은 명세서에 제공된 것과 같은 의미를 갖는다.

(72) 발명자

마르크스 데겐하르트

독일 78345 모스 오베레 로이테 15

슈미트 베아테

독일 78476 알렌스바흐 알렌스바허 슈트라쎬 5

슈텡겔 토마스

독일 78464 콘스탄츠 마이нау슈트라쎬 209세

플로커치 디터

독일 78476 알렌바흐 아커백 26

카우츠 올리히

독일 78476 알렌바흐 프로페서-슈미터-슈트라쎬 12

하우저 다니엘라

독일 78224 징엔 하두모트슈트라쎬 11

디펜바흐 외르크

독일 78333 슈토카흐-빈터스튀렌 암 호 호펜뵐 17

크리스티안스 요하네스 에이 엠

네덜란드 엔엘-8245 디지 펠리스타드 우스터모어 35

덴게 위로 엠피비

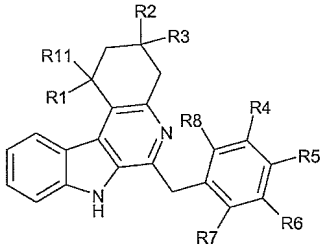
네덜란드 엔엘-3821 에이치엠 안햄 폰타누슬란 11

특허청구의 범위

청구항 1

화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 하기 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체:

화학식 I



상기 화학식에서,

R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;

R11은 수소가거나; 또는

R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;

R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;

R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;

R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;

R11은 수소가거나; 또는

R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;

R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;

R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬 및 -NH-C(O)-NH₂로 구성된 군에서 선택되며;

R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 것인, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;

R11은 수소가거나; 또는

R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;

R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R4는 수소, 할로겐 및 1-3C-알콕시로 구성된 군에서 선택되며;

R5는 수소, 할로겐, 1-3C-알킬, 히드록시 및 1-3C-알콕시로 구성된 군에서 선택되고;

R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;

R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는 것인, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체.

청구항 4

제1항에 있어서,

6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린;

6-(4-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린;

6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-브로모-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린;

6-(3-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

3,3-디메틸-6-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-에톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-이소프로필-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(3-클로로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

3,3-디메틸-6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

6-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;

- 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3,4-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 3,3-디메틸-6-(4-메틸-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(2-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린;
- 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-클로로-5-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(4-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- 6-(3-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온;
- N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드;
- N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-프로피온아미드;
- N-[4-(1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드;
- 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 3,3-디메틸-6-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;

- 6-(4-에톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(4-이소프로필-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- N-[4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-프로피온아미드;
- 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- N-[4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드;
- 6-(4-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(2-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3,4-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- N-[4-(1-히드록시-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드;
- [4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아;
- 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- [4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아;
- [4-(1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아;
- 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린;
- 6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올;
- 6-(3-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올; 및
- 6-(3-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올

로 구성되는 군에서 선택되는 것인 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체.

청구항 5

질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체.

청구항 6

1 이상의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체를 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제와 함께 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제(beta mimetics), 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 8

5형 포스포디에스테라아제를 억제하는 약학적 조성물의 제조에서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 용도.

청구항 9

급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 급성 또는 만성 기도 질환은 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병으로 구성된 군에서 선택되는 것인 용도.

청구항 11

문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상(toxic liver damage), 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 용도.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 치료 유효량을, 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 급성 또는 만성 기도 질환은 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병으로 구성된 군에서 선택되는 것인 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 치료 유효량을, 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 약학적 조성물의 제조를 위해 약학 산업에서 사용되는 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린 화합물에 관한 것이다.

배경기술

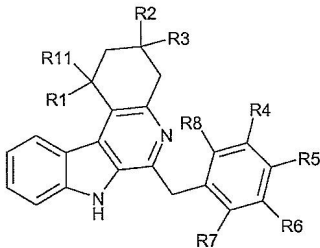
<2> 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온은 문헌[Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii(1985) 3, 363-6]에 개시되어 있으나, 이 문헌에는 이의 약학적 활성에 대한 언급이 없다. WO 02/064590은 질소 함유 복소환식 PDE5 억제 화합물을 개시한다.

발명의 상세한 설명

<3> 하기에 상세히 설명되는 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린 화합물이 놀랍고도 유리한 특성을 가짐이 이제 밝혀졌다.

<4> 본 발명은 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 하기 화학식 I 의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다:

화학식 I



- <5>
- <6> 상기 화학식에서,
- <7> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <8> R11은 수소이거나; 또는
- <9> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <10> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <11> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <12> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <13> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <14> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <15> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <16> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <17> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택된다.
- <18> 1-3C-알킬은 탄소 원자 1 내지 3 개의 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기이다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필이다.
- <19> 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함하며, 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.
- <20> 1-3C-알콕시는 산소 원자 외에 탄소 원자 1 내지 3 개의 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 라디칼을 함유하는 기를 나타낸다. 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소-프로폭시 기이다.
- <21> 기 -NH-C(O)-1-2C-알킬은 -NH-C(O)-CH₃ 및 -NH-C(O)-C₂H₅에서 선택된다.
- <22> 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기는 디플루오로메톡시기 및 트리플루오로메톡시기에서 선택되는 기를 나타낸다.

- <23> 니트로기는 -NO₂ 부분을 나타내고, 아미노기는 -NH₂ 부분을 나타내며, 옥소기는 =O 부분을 나타낸다.
- <24> 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <25> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <26> R11은 수소가거나; 또는
- <27> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <28> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <29> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <30> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <31> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <32> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <33> R6은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <34> R7은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <35> R8은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <36> 단, 치환기 R1 내지 R8 및 R11 중 1 이상은 수소가 아닌, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <37> 추가 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <38> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <39> R11은 수소가거나; 또는
- <40> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <41> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <42> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <43> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <44> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <45> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <46> R6은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <47> R7은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <48> R8은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <49> 단, 치환기 R1 내지 R8 및 R11 중 2 이상은 수소가 아닌, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <50> 추가 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <51> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <52> R11은 수소가거나; 또는

- <53> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <54> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <55> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <56> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <57> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <58> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <59> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <60> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <61> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <62> 단, 치환기 R4 내지 R8 중 1 이상은 수소가 아닌, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <63> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <64> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <65> R11은 수소이거나; 또는
- <66> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <67> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <68> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <69> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <70> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <71> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <72> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <73> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <74> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <75> 단, 치환기 R4 내지 R8 중 2 이상은 수소가 아닌, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <76> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <77> R1은 히드록시이고;
- <78> R11은 수소이며;
- <79> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <80> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <81> R4는 수소, 할로젠, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <82> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <83> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;

- <84> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <85> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <86> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <87> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <88> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <89> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <90> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <91> R4는 수소, 할로겐, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <92> R5는 수소, 할로겐, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <93> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <94> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <95> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <96> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로 [2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <97> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <98> R1은 수소이고;
- <99> R11은 수소이고;
- <100> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <101> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <102> R4는 수소, 할로겐, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- <103> R5는 수소, 할로겐, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬, -NH-C(O)-NH₂ 및 2 또는 3 개의 불소 원자로 치환된 메톡시기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는
- <104> R4 및 R5는 함께 -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-O-에서 선택되는 기를 형성하며;
- <105> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <106> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <107> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <108> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <109> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <110> R11은 수소이거나; 또는
- <111> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <112> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <113> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <114> R4는 수소, 할로겐, 1-3C-알콕시, 니트로 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;

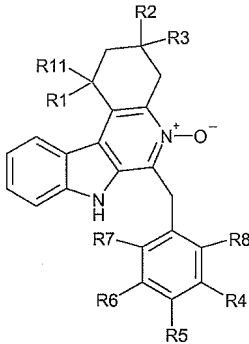
- <115> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시, 1-3C-알콕시, 니트로, 아미노, -NH-C(O)-1-2C-알킬 및 -NH-C(O)-NH₂로 구성된 군에서 선택되며;
- <116> R6은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <117> R7은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <118> R8은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로 [2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <119> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <120> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <121> R11은 수소이거나; 또는
- <122> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <123> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <124> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <125> R4는 수소, 할로젠 및 1-3C-알콕시로 구성된 군에서 선택되며;
- <126> R5는 수소, 할로젠, 1-3C-알킬, 히드록시 및 1-3C-알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- <127> R6은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <128> R7은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <129> R8은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로 [2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <130> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <131> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <132> R11은 수소이거나; 또는
- <133> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <134> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <135> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <136> R4는 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <137> R5는 수소, 히드록시 및 1-3C-알콕시로 구성된 군에서 선택되며;
- <138> R6은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <139> R7은 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;
- <140> R8은 수소인, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로 [2,3-c]퀴놀린-1-온을 제외한, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <141> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <142> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <143> R11은 수소이거나; 또는
- <144> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;

- <145> R2는 수소 및 메틸로 구성된 군에서 선택되며;
- <146> R3은 수소 및 메틸로 구성된 군에서 선택되며;
- <147> R4는 수소 및 불소로 구성된 군에서 선택되고;
- <148> R5는 메톡시이며;
- <149> R6은 수소 및 불소로 구성된 군에서 선택되고;
- <150> R7은 수소 및 불소로 구성된 군에서 선택되고;
- <151> R8은 수소인, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <152> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <153> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <154> R11은 수소가거나; 또는
- <155> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <156> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <157> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <158> R4는 할로겐이고;
- <159> R5는 수소이며;
- <160> R6은 할로겐이고;
- <161> R7은 수소이고;
- <162> R8은 수소인, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <163> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <164> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <165> R11은 수소가거나; 또는
- <166> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <167> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <168> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <169> R4는 할로겐이며;
- <170> R5는 1-3C-알콕시이고;
- <171> R6은 수소이고;
- <172> R7은 수소이고;
- <173> R8은 수소인, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <174> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <175> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <176> R11은 수소가거나; 또는
- <177> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;

- <178> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <179> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <180> R4는 수소이고;
- <181> R5는 1-3C-알콕시이며;
- <182> R6은 할로겐이고;
- <183> R7은 할로겐이며;
- <184> R8은 수소인, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <185> 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은
- <186> R1은 수소 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되고;
- <187> R11은 수소가거나; 또는
- <188> R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성하고;
- <189> R2는 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <190> R3은 수소 및 1-3C-알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- <191> R4 및 R5는 함께 $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-O-$ 에서 선택되는 기를 형성하며;
- <192> R6은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <193> R7은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되고;
- <194> R8은 수소 및 할로겐으로 구성된 군에서 선택되는, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체에 관한 것이다.
- <195> 본 발명은 본 명세서에서 상기 언급한 치환기 군의 모든 조합을 포괄함을 이해해야 한다. 특히, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바람직한 기의 모든 조합을 포괄한다.
- <196> 본 발명에 따른 화합물의 염, 이의 N-옥시드, 염의 입체 이성체 및 이의 N-옥시드는 모든 무기 및 유기 산 부가염 및 염기와 염, 특히 모든 약학적으로 허용 가능한 무기 및 유기 산 부가염 및 염기와 염, 특히 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 모든 약학적으로 허용 가능한 무기 및 유기 산 부가염 및 염기와 염을 포함한다.
- <197> 산 부가염의 비제한적인 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 포스페이트, 니트레이트, 설페이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 시트레이트, D-글루코네이트, 벤조에이트, 2-(4-히드록시벤조일)벤조에이트, 부티레이트, 설포살리실레이트, 말레에이트, 라우레이트, 말레이트, 락테이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 타르타레이트, 스테아레이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 톨루엔설포네이트(토실레이트), 메탄설포네이트(메실레이트), 라우릴설포네이트, 3-히드록시-2-나프토에이트, 락토비오네이트, 갈락타레이트, 피로글루타메이트, 엠보네이트 및 아스코르베이트가 있다. 본 발명에 따른 화합물의 염산염, 숙시네이트, 말레이트 및 피로글루타메이트가 바람직하다.
- <198> 염기와 염기의 비제한적인 예로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 티타늄, 암모늄, 메글루민 및 구아니디늄 염이 있다.
- <199> 염은 수불용성 염, 및 특히 수용성 염을 포함한다.
- <200> 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드, 및 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체는 예컨대 결정질 형태로 단리될 경우 가변량의 용매를 함유할 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드, 및 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 모든 용매화물은 본 발명의 범위에 포함된다. 수화물은 상기 용매화물의 바람직한 예이다.
- <201> 본 발명에 따른 화합물의 N-옥시드, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 입체 이성체는 하기 화학식 Ia로 예시되는

바와 같이 피리딘 부분의 질소 원자가 산화되는 화합물을 포함한다:

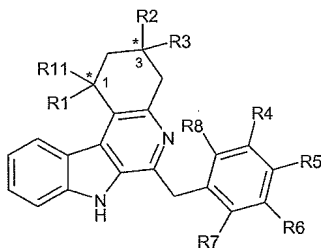
<202> 화학식 Ia



<203>

<204> 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드는 입체 이성체를 포함한다. R1이 히드록시기이고 R11은 수소이고 R2 및 R3은 동일 기를 나타내는 경우, 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드는 1개의 입체 생성 중심(stereogenic center)을 갖는다. R1 및 R11이 수소이거나 또는 R1 및 R11이 함께 옥소기를 형성하고 R2 및 R3이 상이한 기를 나타내는 경우, 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드는 1개의 입체 생성 중심을 갖는다. R1이 히드록시기이고 R11이 수소이며 R2 및 R3이 상이한 기를 나타내는 경우, 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드는 2개의 입체 생성 중심을 갖는다. 상기 입체 생성 중심 각각은 (칸, 인골드 및 프렐로그에 따른) 절대 배열 R 또는 절대 배열 S를 가질 수 있다. 따라서, 입체 이성체 (1R), (1S), (3R), (3S), (1R,3R), (1R,3S), (1S,3R) 및 (1S,3S)(여기서, 숫자는 하기 화학식 Ib에 나타난 원자를 지칭함), 이의 염, 입체 이성체 및 이의 염의 N-옥시드는 본 발명의 일부이다:

<205> 화학식 Ib



<206>

<207> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 3번 위치의 탄소 원자가 비대칭 탄소 원자가 아닌, 배열 (1R) 또는 (1S)를 갖는 화학식 Ib의 입체 이성체에 관한 것이다.

<208> 본 발명은 또한 라세미체를 비롯하여, 비와는 상관 없이 상기 언급한 입체 이성체의 모든 혼합물을 포함한다.

<209> 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드, 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체의 일부는 본 발명의 범위 내에 있는 상이한 결정질 형태(다형태)로 존재할 수 있다.

<210> 또한, 생물계에서 화합물(I) 또는 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체로 전환되는(생물 전구체 또는 프로드럭) 화학식 I의 화합물의 유도체, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체가 본 발명에 의해 포괄된다. 상기 생물계는 예컨대 포유 동물 유기체, 특히 인간 개체이다. 생물 전구체는 예컨대 대사 공정에 의해 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 또는 이의 염의 N-옥시드, 또는 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 또는 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체로 전환된다.

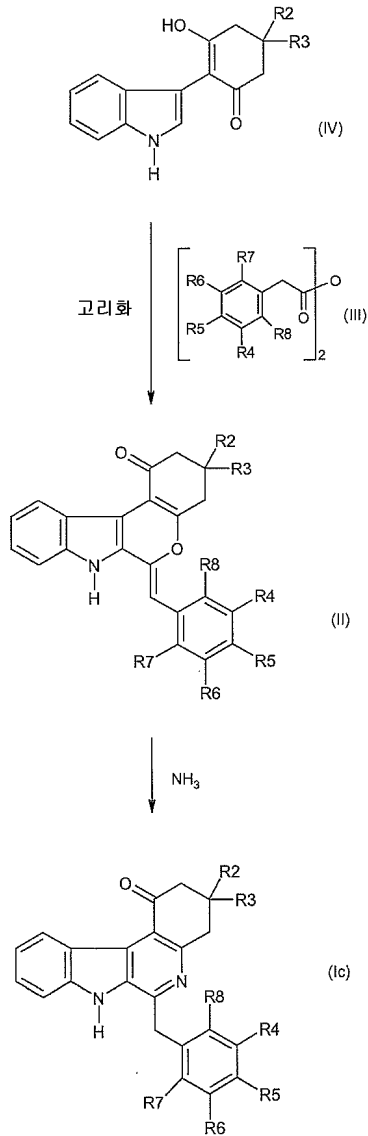
<211> 본 발명에 따른 화합물은 하기와 같이 제조할 수 있다.

<212> 하기 반응식 1에 도시된 바와 같이, 화학식 Ic(식 중, R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성함)의 화합물은 바람직한 하계는 마이크로파 가열 하에서 적절한 용매, 예컨대 아세트니트릴 중에서 화학식 II의 화합물을 암모니아와 반응

시켜 얻을 수 있다. 화학식 II의 화합물은 강 무기산, 예컨대 과염소산의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대 니트로메탄 중에서 화학식 IV의 화합물을 화학식 III의 화합물로 고리화시켜 제조할 수 있다.

<213> 화학식 III의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 당업계에 공지된 절차에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1

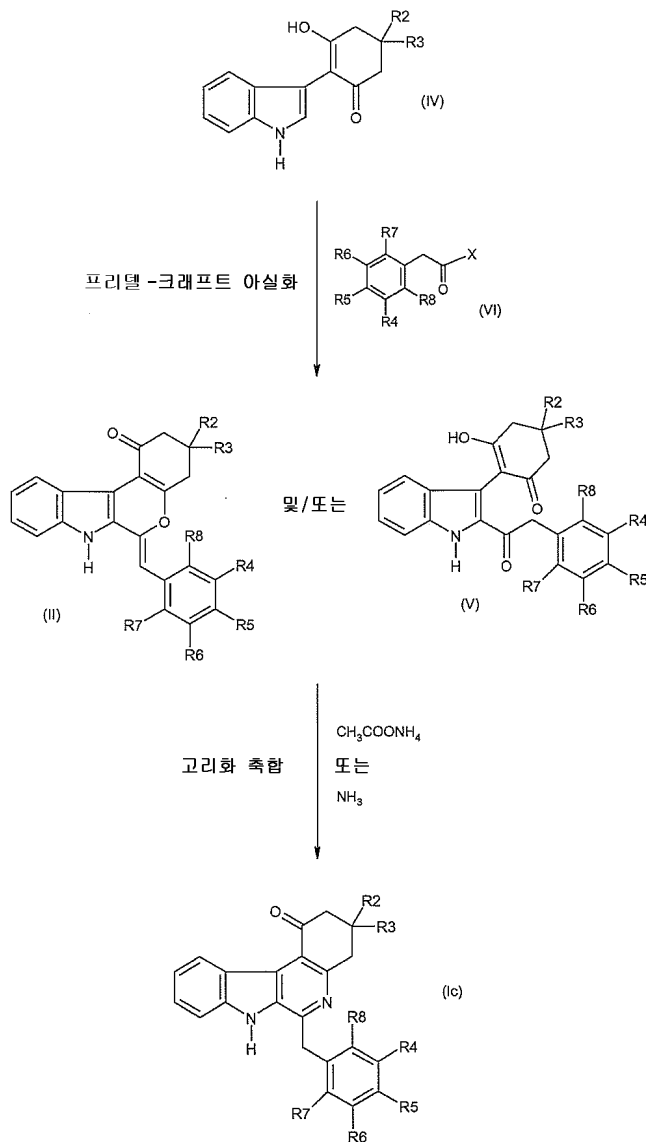


<214>

<215> 대안적인 절차에서, 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이, 적절한 루이스 산, 예컨대 염화아연, 에테르산삼불화붕소 또는 오르토인산의 존재 하에 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸에테르, 톨루엔 및/또는 클로로벤젠 중에서 화학식 IV의 화합물을 프리델-크래프트 아실화 반응으로 화학식 VI(식 중, X는 적절한 이탈기, 예컨대 할로젠, 예컨대 염소이거나, 또는 산의 컨쥬게이트 염기, 예컨대 트리플루오로아세트레이트임)의 화합물과 반응시켜 상당하는 화학식 II 또는 V의 화합물 또는 이의 혼합물을 얻을 수 있다. 상기 프리델-크래프트 아실화 반응은 예컨대 문헌[Duval et al. (2004) Tetrahedron Letters 45: 5411-5413]에 기초할 수 있다. 화학식 II 또는 V의 화합물 또는 이의 혼합물은 바람직하게는 고온에서 적절한 용매, 예컨대 아세트산 중에서 아세트산암모늄과 고리 축합 반응시키거나, 또는 바람직하게는 고온에서 적절한 용매, 예컨대 메탄올 중에서 암모니아와 고리화 축합 반응시켜 화학식 Ic의 상당하는 화합물을 얻을 수 있다. 일부 경우, 원팟(one pot)으로 프리델-크래프트 아실화 반응 및 고리화 축합 반응 모두를 수행하는 것이 편리할 수 있다.

<216> 화학식 VI의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 당업계에 공지된 절차에 따라 얻을 수 있다.

반응식 2

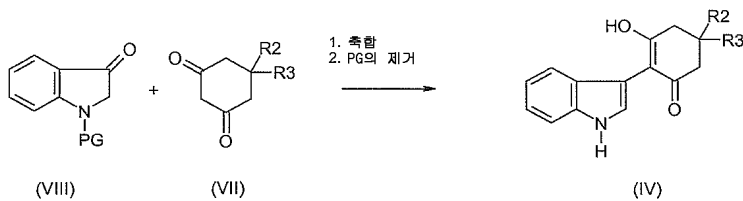


<217>

<218>

하기 반응식 3에 도시된 바와 같이, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIII(식 중, PG는 적절한 임시 보호기, 예컨대 아세틸을 나타냄)의 화합물과 화학식 VII의 화합물의 알돌형 축합 및 PG의 후속 제거를 통해 얻어진다.

반응식 3



<219>

<220>

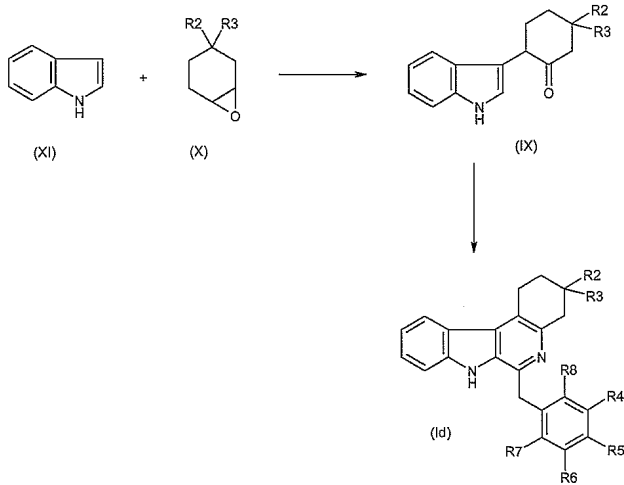
화학식 VIII 및 VII의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 당업계에 공지된 절차에 따라 얻을 수 있다.

<221>

또한, 화학식 Id(식 중, R1 및 R11은 수소임)의 화합물은 하기 반응식 4에 도시된 바와 같이 얻을 수 있다. 특히, 화학식 XI의 화합물을 업계 공지의 친핵 치환 반응으로 화학식 X의 화합물과 반응시킬 수 있다(문헌 [Heterocycles 31(8), 1497-1504(1990)] 참조). 이에 따라 얻어진 히드록시 화합물은 당업자에게 공지된 방식으로, 예컨대 스웬(Swern) 산화에 따라 산화시켜{예컨대 문헌[Tetrahedron 47(41) 8653-8662] 참조} 화학식 IX의 상당하는 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 IX의 화합물[화합물(IV) 대체]은 반응식 1 또는 2에 따라 반응시켜

화학식 Id의 화합물을 얻을 수 있다. 반응식 4에 도시된 절차는 바람직하게는 화학식 Id(식 중, R1, R11, R2 및 R3 각각은 수소를 나타냄)의 화합물을 합성하는 데에 사용한다.

반응식 4

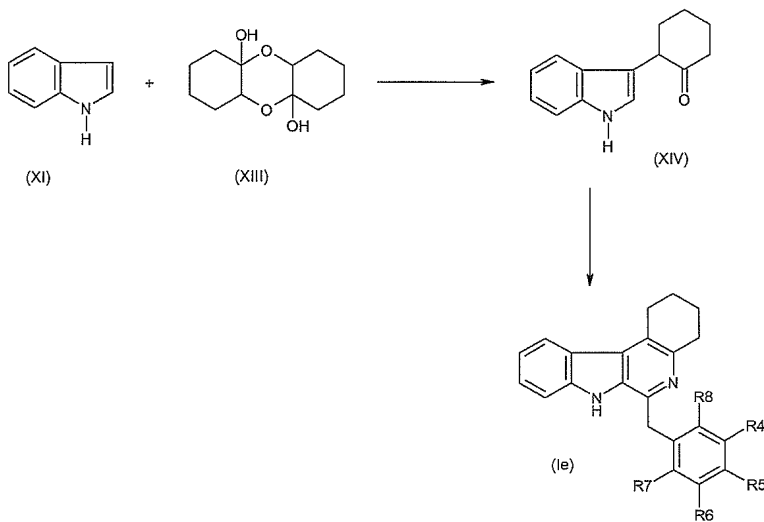


<222>

<223> 화학식 XV 및 XI의 화합물은 공지되어 있거나, 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 공지된 절차에 따라 얻을 수 있다.

<224> 특히, 화학식 Ie(식 중, R1, R11, R2 및 R3은 수소임)의 화합물은 또한 하기 반응식 5에 도시된 바와 같이 축합 반응에 의해 얻을 수 있다. 화학식 XI의 화합물은 예컨대 바람직하게는 고온에서 아세트산 및 H₃PO₄의 존재 하에 화학식 XIII의 화합물과 반응시킨다. 이에 따라 얻어진 화합물(XIV)[화합물(IV) 대체]은 반응식 1 또는 2에 따라 반응시켜 화학식 Ie의 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 5

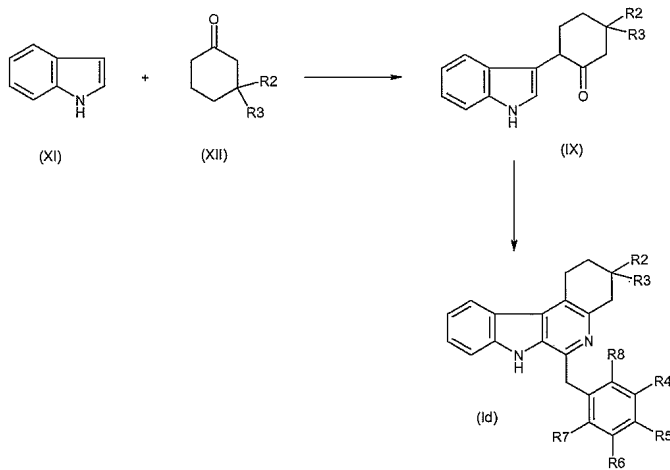


<225>

<226> 화학식 XI 및 XIII의 화합물은 공지되어 있거나, 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 공지된 절차에 따라 얻을 수 있다.

<227> 대안적으로, 화학식 Id(식 중, R1 및 R11은 수소임)의 화합물은 반응식 6에 도시된 바와 같이 얻을 수 있다. 제 1 단계에서, 화학식 IX의 화합물을 업계 공지된 라디칼 치환 반응으로 화학식 XII의 화합물과 반응시킨다(예컨대 문헌[JACS 126, 7450(2004)] 참조). 이에 따라 얻은 화학식 IX의 화합물[화합물(IV) 대체]을 반응식 1 또는 2에 따라 반응시켜 화학식 Id의 화합물을 얻을 수 있다. 하기 반응식 6에 도시된 방법은 바람직하게는 화학식 Id(식 중, R1, R11 및 R2 각각은 수소이고, R3은 1-3C-알킬임)의 화합물의 제조에 사용된다.

반응식 6



- <228>
- <229> 화학식 XII의 화합물은 공지되어 있거나, 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 공지된 절차에 따라 얻을 수 있다.
- <230> 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 상이한 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 예컨대,
- <231> - 화학식 I(식 중, R1은 히드록시이고, R11은 수소임)의 화합물은 환원 반응에 의해, 예컨대 수소화붕소나트륨과 같은 적절한 환원제의 도움을 받아 화학식 I(식 중, R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성함)의 화합물로부터 제조할 수 있고;
- <232> - 화학식 I(식 중, R1 및 R11은 수소임)의 화합물은 환원 반응에 의해, 예컨대 히드라진과 같은 적절한 환원제의 도움을 받아[예컨대 볼프-키쉬너 환원(Wolff-Kishner reduction)에 따라] 화학식 I(식 중, R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성함)의 화합물로부터 제조할 수 있고;
- <233> - 화학식 I(식 중, R4 및/또는 R5는 니트로기를 나타냄)의 화합물은 환원 반응에 의해, 예컨대 이염화주석 또는 수소 가스 및 탄소 촉매 상 팔라듐과 같은 적절한 환원제의 도움을 받아 상당하는 아미노 화합물로 전환시킬 수 있으며;
- <234> - 화학식 I(식 중, R5는 기 -NH-C(O)-1-2C-알킬을 나타냄)의 화합물은 예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민, 피리딘 또는 탄산칼륨의 존재 하에 적절한 염화카르복실산 또는 카르복실산 무수물과의 반응에 의해, 또는 탈수제, 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드의 존재 하에 적절한 카르복실산과의 반응에 의해 화학식 I(식 중, R5는 아미노기를 나타냄)의 화합물로부터 제조할 수 있고
- <235> - 화학식 I(식 중, R5는 -NH-C(O)-NH₂를 나타냄)의 화합물은 예컨대 염산과 같은 광산의 존재 하에 시안산칼륨과의 반응에 의해, 또는 우레아와의 축합에 의해 화학식 I(식 중, R5는 아미노기를 나타냄)의 화합물로부터 얻을 수 있고;
- <236> - 화학식 I(식 중, R5는 히드록시기임)의 화합물은 삼브롬화붕소와 같은 루이스 산으로의 탈알킬화에 의해 화학식 I(식 중, R5는 1-3C-알콕시임)의 화합물로부터 합성할 수 있다.
- <237> 출발 또는 중간체 화합물 상에 다수의 반응 중심이 존재하는 경우, 소정 반응 중심에서 특이적으로 반응이 진행되도록 하기 위해 보호기에 의해 1 이상의 반응 중심을 일시적으로 차단할 필요가 있을 수 있음이 당업자에게 공지되어 있다.
- <238> 본 발명에 따른 화합물은 그 자체로 공지된 방식으로, 예컨대 진공 하에서 용매를 증류시키고 적절한 용매로부터 얻은 잔류물을 재결정하거나, 또는 적절한 지지 물질 상에서 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상적인 정제 방법을 실시하여 단리 및 정제한다.
- <239> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 염, 이의 N-옥시드, 및 화합물의 입체 이성체 및 이의 N-옥시드는 유리 화합물을 소정의 산 또는 염기를 함유하거나 또는 소정의 산 또는 염기가 나중에 첨가되는 적절한 용매(예컨대 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 염화 탄화수소, 예컨대 염화메틸렌 또는 클로로포름, 저분자량 지방족 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올

또는 이소프로판올, 저분자량 지방족 에테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 또는 물)에 용해시켜 얻을 수 있다. 일염기성 또는 다염기성 산 또는 염기가 관련되는지에 따라, 그리고 동몰량 비 또는 서로 다른 몰량 비의 염이 필요한지에 따라 산 또는 염기를 염 제조에 사용할 수 있다. 염은 여과, 재침전, 염에 대한 비용매로의 침전 또는 용매 증발에 의해 얻는다. 얻어진 염은 이번에는 염으로 전환될 수 있는 유리 화합물로 전환시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 예컨대 산업적인 규모로의 제조에서의 공정 생성물로서 얻어질 수 있는 약학적으로 허용 불가능한 염을 당업자에게 공지된 공정에 의해 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킬 수 있다.

<240> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 염, 및 화합물 및 이의 염의 입체 이성체는 예컨대 m-클로로과산화벤조산 또는 과아세트산과 같은 과산과 반응시켜 이의 N-옥시드로 전환시킬 수 있다. 당업자는 N-산화를 수행하기 위한 반응 조건을 잘 알 것이다.

<241> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 순수한 부분 입체 이성체 및 순수한 거울상 이성체는 예컨대 비대칭 합성에 의해, 합성에 키랄 출발 화합물을 사용하여 및/또는 합성에서 얻은 거울상 이성체 및 부분 입체 이성체 혼합물을 분할시켜 얻을 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 순수한 부분 입체 이성체 및 순수한 거울상 이성체 화합물은 비대칭 합성에 의해 및/또는 합성에 키랄 출발 화합물을 사용하여 얻는다.

<242> 특히, 예컨대 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드의 (1S)-거울상 이성체는 수화칼슘과 같은 탈수제의 존재 하에 3-니트로페닐보론산 및 D-타르타르산의 에스테르화에 의해 제조될 수 있는 (4S,5S)-2-(3-니트로-페닐)-[1,3,2]디옥사보롤란-4,5-디카르복실산의 존재 하에 상당하는 케톤 전구체(식중, R1 및 R11은 함께 옥소기를 형성함)를 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 얻을 수 있다. 마찬가지로, 예컨대 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드의 (1R)-거울상 이성체는 수화칼슘과 같은 탈수제의 존재 하에 3-니트로페닐보론산 및 L-타르타르산의 에스테르화에 의해 제조될 수 있는 (4R,5R)-2-(3-니트로-페닐)-[1,3,2]디옥사보롤란-4,5-디카르복실산을 사용하여 얻을 수 있다.

<243> 거울상 이성체 및 부분 입체 이성체 혼합물을 당업자에게 공지된 방법에 의해 순수한 거울상 이성체 및 순수한 부분 입체 이성체로 분할할 수 있다. 바람직하게는, 부분 입체 이성체 혼합물은 결정화, 특히 분별 결정 또는 크로마토그래피에 의해 분리한다. 거울상 이성체 혼합물은 예컨대 키랄 보조제를 사용하여 부분 입체 이성체를 형성시키고 얻어진 부분 입체 이성체를 분해하고 키랄 보조제를 제거하여 분리할 수 있다. 키랄 보조제로서, 부분 입체 이성체 염의 형성을 통해 예컨대 거울상 이성체 염기의 분리에 키랄 산을 사용할 수 있고, 키랄 염기를 거울상 이성체 산의 분리에 사용할 수 있다. 또한, 부분 입체 이성체 에스테르와 같은 부분 입체 이성체 유도체를 키랄 보조제로서 각각 키랄 산 또는 키랄 알콜을 사용하여 각각 알콜의 거울상 이성체 혼합물 또는 산의 거울상 이성체 혼합물로부터 형성시킬 수 있다. 또한, 부분 입체 이성체 착체 또는 부분 입체 이성체 포접 화합물 (clathrate)을 거울상 이성체 혼합물의 분리에 사용할 수 있다. 대안적으로, 거울상 이성체 혼합물은 크로마토그래피에 키랄 분리 컬럼을 사용하여 분할할 수 있다. 거울상 이성체의 단리를 위한 다른 적절한 방법은 효소 분리이다.

<244> 당업자가 이해하고 있듯이, 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 구체예에 한정되지 않지만, 청구 범위에 의해 정의된 바의 본 발명의 사상 및 범위 내에 있는 상기 구체예의 모든 변형을 포괄한다.

<245> 본 명세서에 기재된 모든 특허, 특허 출원, 공개, 시험 방법 및 다른 자료는 그 전체를 참고로 인용한다.

<246> 하기 실시예는 본 발명을 매우 상세히 예시하지만, 본 발명을 한정하지 않는다. 제조가 명확히 기재되지 않는 본 발명에 따른 추가의 화합물은 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

<247> 실시예에 언급된 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드, 및 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체는 본 발명의 바람직한 구체예를 대표한다.

실시예

<248> 하기 약어를 사용한다: min: 분, h: 시간, DCM: 디클로로메탄, DCE: 디클로로에탄, THF: 테트라히드로푸란, EA: 에틸 아세테이트, mp.: 융점, RT: 실온(20 내지 25°C), TLC: 박층 크로마토그래피, MS: 질량 분광법, ¹H-NMR: ¹H 핵 자기 공명 분광법.

<249> **최종 화합물**

- <250> 1. 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <251> 단계 1: 5.08 g의 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1) 및 62.55 g의 4-메톡시페닐 아세트산 무수물을 150 ml의 니트로메탄에 용해시켰다. 생성된 용액을 0.2 ml의 70%(v/v) HClO₄ 수용액으로 (매 10 분마다) 6 회 처리하고, 추가 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 100 ml의 디클로로메탄 및 50 ml의 포화 NaCO₃ 수용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 재차 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고, 니트로메탄으로부터 결정화시켜 4.65 g의 6-(4-메톡시-벤질리덴)-3,3-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로-2H-5-옥사-7-아자-벤조[c]플루오렌-1-온을 얻었다.
- <252> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s,6H), 2.46 (s,2H), 2.63 (s,2H), 3.85 (s,3H), 6.0 (s,1H), 6.92-6.96 (m,2H), 7.14-7.32 (m,3H), 7.56-7.62 (m,2H), 8.07 (br,1H), 8.81 (d,J=7.5Hz,1H)
- <253> 단계 2: 200 mg의 6-(4-메톡시-벤질리덴)-3,3-디메틸-3,4,6,7-테트라히드로-2H-5-옥사-7-아자-벤조[c]플루오렌-1-온을 10 ml의 아세트니트릴에 현탁시키고, 10 ml의 25%(w/v) NH₃ 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 분 동안 마이크로파 가열(130℃)에 의해 밀봉된 바이알에서 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 및 물에 용해시켰다. 유기층을 분리한 후, 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 조합된 유기층을 건조시킨 후, 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 134 mg의 표제 화합물을 얻었다.
- <254> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (s,6H), 2.71 (s,2H), 3.24 (s,2H), 3.77 (s,3H), 4.50 (s,2H), 6.82-6.88 (m,2H), 7.19-7.34 (m,4H), 7.99 (br,1H), 9.34 (d,J=8.3Hz,1H)
- <255> mp.: 169℃
- <256> 대안적인 절차:
- <257> 단계 1: 10 g의 p-메톡시페닐아세틸클로라이드를 200 ml의 무수 DCM에 용해시켰다. 이 용액에 7.4 g의 ZnCl₂ 및 4.6 g의 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)을 첨가하였다. 25 ml의 디에틸 에테르를 첨가하여 생성된 슬러리를 용해시킨 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 1M HCl 용액에 붓고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 2×25 ml의 물 및 2×25 ml의 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 이렇게 얻은 미정제 3-히드록시-2-{2-[2-(4-메톡시-페닐)-에탄오일]-1H-인돌-3-일}-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 즉시 사용하였다.
- <258> 단계 2: 미정제 3-히드록시-2-{2-[2-(4-메톡시-페닐)-에탄오일]-1H-인돌-3-일}-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온을 100 ml의 아세트산에 용해시키고, 27.8 g의 아세트산암모늄을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 90℃에서 교반하였다. 아세트산을 증발시켰다. 100 ml의 에틸 아세테이트 및 200 ml의 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 분리하였다. 유기층을 100 ml의 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(2/1 v/v)와 2%(v/v) 트리에틸아민의 용리액 시스템을 이용한 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 오일을 디에틸 에테르/HCl 용액으로부터 결정화시켜 3.6 g의 HCl 염을 얻었다.
- <259> 하기 화합물은 처음에 기재한 실시예 1의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <260> 2. 6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <261> 출발 화합물: 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3) 및 4-메톡시페닐 아세트산 무수물
- <262> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.20-2.33 (m,2H), 2.86 (t,J=6.1Hz,2H), 3.38 (t,J=6.2Hz,2H), 3.74 (s,3H), 4.57 (s,2H), 6.77-6.83 (m,2H), 7.23-7.32 (m,3H), 7.38-7.42 (m,1H), 7.50-7.61 (m,1H), 8.52 (br,1H), 9.31 (d,J=8.3Hz,1H)
- <263> mp.: 177℃
- <264> 3. 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <265> 출발 화합물: 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3) 및 페닐 아세트산 무수물

- <266> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2.10-2.16 (m, 2H), 2.77 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.19 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.13-7.31 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 2H), 9.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 12.0 (br, 1H)
- <267> mp.: 205°C
- <268> 4, 6-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린
- <269> 출발 화합물: 2-(1H-인돌-3-일)-5-메틸-시클로헥사논(화합물 A5) 및 4-메톡시페닐 아세트산 무수물
- <270> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.10 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 1H), 3.02 (dd, J=16.4, J=4Hz, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=8Hz, 1H), 11.60 (br, 1H)
- <271> mp.: 186°C
- <272> 하기 화합물은 두번째에 기재한 실시예 1의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <273> 5, 6-(4-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온, HCl 염
- <274> 출발 화합물: 4-브로모-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <275> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 13.27 (bs, 1H), 15.33 (bs, 1H)
- <276> mp.: 244-245°C
- <277> 6, 6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린, HCl 염
- <278> 출발 화합물: 4-메톡시-페닐아세틸클로라이드 및 2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥사논(화합물 A4)
- <279> mp.: 231°C에서 분해됨
- <280> 7, 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온, HCl 염
- <281> 출발 화합물: 벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <282> mp.: 200°C에서 분해됨
- <283> 8, 3,3-디메틸-6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온, HCl 염
- <284> 출발 화합물: 4-니트로-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <285> mp.: 214-215°C
- <286> 9, 6-(4-브로모-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린, HCl 염
- <287> 출발 화합물: 4-브로모-페닐아세틸클로라이드 및 2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥사논(화합물 A4)
- <288> mp.: 311-312°C
- <289> 10, 6-(3-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <290> 20 ml의 마이크로파 바이알에서, 0.57 g의 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)을 2 ml의 DCE에 현탁시키고, 에테르 중 5 ml의 1M ZnCl_2 용액을 첨가하였다. 이 용액에, 2 ml의 무수 DCE에 용해된 0.92 g의 3-메톡시-페닐아세틸클로라이드를 첨가하고, 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올 중 5 ml의 7N NH_3 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 Biotage Initiator 마이크로파 반응기에서 30 분 동안 150°C에서 가열하였다. 혼합물을 25 ml의 에틸 아세테이트 및 20 ml의 2M 수성 NH_3 으로 희석시켰다. 유기층을 염수(포

화 염화나트륨 용액)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피[실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1 v/v)]에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로부터 결정화시켜 0.37 g의 표제 화합물을 얻었다.

- <291> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (s,6H), 2.76 (s,2H), 3.26 (s,2H), 3.72 (s,3H), 4.55 (s,2H), 6.70-6.95 (m,3H), 7.15-7.40 (m,3H), 7.51 (t,J=7.0 Hz,1H), 8.10 (br s,1H), 9.31 (d,J=8.4Hz,1H)
- <292> MS (MH⁺ 측정치) = 385.3
- <293> 하기 화합물은 실시예 10의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <294> 11. 3,3-디메틸-6-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <295> 출발 화합물: 4-트리플루오로메톡시-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <296> mp.: 141-143°C
- <297> MS (MH⁺ 측정치) = 439.4
- <298> 12. 6-(4-에톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <299> 출발 화합물: 4-에톡시-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <300> mp.: 179-181°C
- <301> MS (MH⁺ 측정치) = 399.4
- <302> 13. 3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <303> 출발 화합물: 3-니트로-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <304> mp.: 236°C에서 분해됨
- <305> MS (MH⁺ 측정치) = 400.3
- <306> 14. 6-(4-이소프로필-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <307> 출발 화합물: 4-이소프로필-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <308> mp.: 153-155°C
- <309> MS (MH⁺ 측정치) = 397.4
- <310> 15. 6-(3-클로로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <311> 출발 화합물: 3-클로로-4-메톡시-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <312> mp.: 209-211°C
- <313> MS (MH⁺ 측정치) = 419.3
- <314> 16. 3,3-디메틸-6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <315> 출발 화합물: 4-니트로-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <316> mp.: 164-166°C

- <317> 17. 6-(4-메톡시-벤질)-3-메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <318> 출발 화합물: 4-메톡시-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5-메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A2)
- <319> mp.: 102°C
- <320> MS (MH⁺ 측정치) = 371.3
- <321> 18. 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <322> 출발 화합물: 벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세틸 클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3)
- <323> mp.: 194-197°C
- <324> MS (MH⁺ 측정치) = 371.3
- <325> 19. 6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <326> 출발 화합물: 3-니트로-페닐아세틸클로라이드 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3)
- <327> mp.: 221°C에서 분해됨
- <328> MS (MH⁺ 측정치) = 372.3
- <329> 20. 6-(4-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <330> 1.36 g의 4-클로로페닐아세트산을 실온에서 1.1 ml의 트리플루오로아세트산 무수물과 함께 교반하고, 15 분 후 용액을 3 ml의 DCE로 희석한 후, 3 ml의 DCE 중 1.02 g의 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1) 및 에테르 중 8 ml의 1M ZnCl₂ 용액의 냉각 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올 중 6 ml의 7N NH₃ 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 17 시간 동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 25 ml의 EA 및 20 ml의 2M 암모니아를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피[실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트(3/1 v/v)]에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 0.45 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <331> mp.: 205-207°C
- <332> MS (MH⁺ 측정치) = 389.3
- <333> 하기 화합물은 실시예 20의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <334> 21. 6-(3-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <335> 출발 화합물: 3-브로모페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <336> mp.: 215-219°C
- <337> MS (MH⁺ 측정치) = 433.3 및 435.3
- <338> 22. 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <339> 출발 화합물: 3,5-디플루오로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <340> mp.: 204-208°C
- <341> MS (MH⁺ 측정치) = 391.3
- <342> 23. 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <343> 출발 화합물: 3-플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔

온(화합물 A1)

- <344> mp.: 192-195°C
- <345> MS (MH⁺ 측정치) = 403.3
- <346> 24. 6-(3,4-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <347> 출발 화합물: 3,4-디플루오로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <348> mp.: 204-207°C
- <349> MS (MH⁺ 측정치) = 391.3
- <350> 25. 3,3-디메틸-6-(4-메틸-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <351> 출발 화합물: 4-메틸페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <352> mp.: 182-184°C
- <353> MS (MH⁺ 측정치) = 369.4
- <354> 26. 6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <355> 출발 화합물: 4-니트로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3)
- <356> mp.: 138-140°C
- <357> MS (MH⁺ 측정치) = 372.2
- <358> 27. 6-(2-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <359> 출발 화합물: 2-플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <360> mp.: 138-140°C
- <361> MS (MH⁺ 측정치) = 403.3
- <362> 28. 6-(4-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <363> 출발 화합물: 4-플루오로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <364> mp.: 200-204°C
- <365> MS (MH⁺ 측정치) = 373.4
- <366> 29. 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <367> 출발 화합물: 3-플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온(화합물 A3)
- <368> mp.: 228-230°C
- <369> MS (MH⁺ 측정치) = 375.3
- <370> 30. 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린
- <371> 출발 화합물: 3-플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥사논(화합물 A4)
- <372> mp.: 118-120°C
- <373> MS (MH⁺ 측정치) = 361.3

- <374> 31. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <375> 출발 화합물: 2,3-디플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <376> mp.: 199-200°C
- <377> MS (MH⁺ 측정치) = 421.4
- <378> 32. 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <379> 출발 화합물: 3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <380> mp.: 195-196°C
- <381> MS (MH⁺ 측정치) = 421.4
- <382> 33. 6-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <383> 출발 화합물: (2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <384> 34. 6-(3-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <385> 출발 화합물: 3-플루오로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <386> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.08 (s,6H), 2.67 (s,2H), 3.14 (s,2H), 4.55 (s,2H), 6.98-7.08 (m,1H), 7.18-7.38 (m,4H), 7.56-7.69 (m,2H), 9.23 (d,J=8.3Hz,1H), 12.00 (s,1H)
- <387> m.p.: 184-192°C (분해)
- <388> 35. 6-(3-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <389> 출발 화합물: 3-클로로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <390> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.08 (s,6H), 2.67 (s,2H), 3.13 (s,2H), 4.54 (s,2H), 7.20-7.35 (m,4H), 7.46 (s,1H), 7.55-7.67 (m,2H), 9.23 (d,J=8.4Hz,1H), 12.00 (br,1H)
- <391> m.p.: 206-209°C
- <392> 36. 6-(3-클로로-5-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <393> 출발 화합물: 3-클로로-5-플루오로페닐아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <394> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.09 (s,6H), 2.68 (s,2H), 3.14 (s,2H), 4.55 (s,2H), 7.19-7.35 (m,4H), 7.56-7.69 (m,2H), 9.23 (d,J=8.3Hz,1H), 12.00 (br,1H)
- <395> m.p.: 219-221°C
- <396> 37. 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <397> 출발 화합물: 벤조[1,3]디옥솔-5-일-아세트산 및 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1)
- <398> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.09 (s,6H), 2.67 (s,2H), 3.14 (s,2H), 4.42 (s,2H), 5.93 (s,2H), 6.77-6.89 (m,2H), 6.97 (d,J=1.4Hz,1H), 7.18-7.27 (m,1H), 7.55-7.68 (m,2H), 9.22 (d,J=8.4Hz,1H), 11.93 (br,1H)
- <399> m.p.: 193-196°C (분해)

- <400> 38. 6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <401> 0.80 g의 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 23)을 10 ml의 DCM에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. DCM 중 8 ml의 BBr₃의 1M 용액을 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 25 ml의 빙수를 첨가하고, 혼합물을 75 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 0.59 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <402> mp.: 216-218°C
- <403> MS (MH⁺ 측정치) = 389.4
- <404> 39. 6-(4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <405> 100 mg의 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)을 디클로로메탄에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. 2.6 ml의 삼브롬화붕소를 첨가하고, 반응 혼합물을 10 분 동안 -78°C에서 교반하였다. 실온으로 승온시킨 후, 혼합물을 추가 12 시간 동안 교반하였다. 20 ml의 물 및 20 ml의 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 추출에 의해 워크업 처리하였다. 조합된 유기층을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 98 mg의 표제 화합물을 얻었다.
- <406> ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.10 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 9.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 12.2 (br, 1H)
- <407> mp.: 210°C에서 분해
- <408> 40. 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <409> 0.87 g의 3,3-디메틸-6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 16) 및 2.2 g의 SnCl₂·2H₂O를 20 ml의 에탄올에 현탁시키고, 2 시간 동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 50 ml의 DCM 및 50 ml의 1M NaOH와 함께 교반하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로부터 결정화시켜 0.59 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <410> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.66 (bs, 2H), 4.37 (bs, 2H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 2H), 9.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.59 (bs, 1H)
- <411> mp.: 123-124°C
- <412> 하기 화합물은 실시예 40의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <413> 41. 6-(3-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <414> 출발 화합물: 3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 13)
- <415> mp.: 232-234°C
- <416> MS (MH⁺ 측정치) = 370.3
- <417> 42. 6-(4-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <418> 출발 화합물: 6-(4-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 26)
- <419> mp.: 210°C에서 분해
- <420> MS (MH⁺ 측정치) = 342.3
- <421> 43. 6-(3-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <422> 출발 화합물: 6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 19)

- <423> mp.: 250°C에서 분해됨
- <424> MS (MH⁺ 측정치) =342.3
- <425> 44. N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드
- <426> 0.4 g의 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 40)을 20 ml의 DCM에 용해시키고, 0.3 ml의 트리에틸아민을 첨가한 후, 0.10 ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 1M NaCO₃ 용액으로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 결정화시켜 0.18 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <427> mp.: 153-154°C
- <428> 하기 화합물은 실시예 44의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <429> 45. N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-프로피온아미드
- <430> 출발 화합물: 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 40) 및 프로피오닐 클로라이드
- <431> mp.: 235°C에서 분해됨
- <432> MS (MH⁺ 측정치) = 426.4
- <433> 46. N-[4-(1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드
- <434> 출발 화합물: 6-(4-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 42) 및 아세틸 클로라이드
- <435> mp.: 230-232°C에서 분해됨
- <436> MS (MH⁺ 측정치) = 384.3
- <437> 47. 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <438> 200 mg의 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)을 10 ml의 메탄올에 용해시키고, 50 mg의 NaBH₄로 처리하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하고, 재차 10 mg의 NaBH₄로 처리하였다. 혼합물을 추가 2 시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 30 ml의 디클로로메탄 및 20 ml의 포화 NaHCO₃ 수용액에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 수층을 30 ml의 디클로로메탄으로 재차 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고, 증발시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 172 mg의 표제 화합물을 얻었다.
- <439> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (s,3H), 1.22 (s,3H), 1.86-1.99 (m,2H), 2.23 (dd,J=13.7Hz,J=6.3Hz,1H), 2.85 (d,J=16.5Hz,1H), 3.05 (d,J=16.5Hz,1H), 3.77 (s,3H), 4.45 (s,2H), 5.56-5.59 (m,1H), 6.82-6.86 (m,2H), 7.20-7.34 (m,4H), 7.42-7.50 (m,1H), 7.74 (br,1H), 8.46 (d,J=8.0Hz,1H)
- <440> mp.: 146°C
- <441> 하기 화합물은 실시예 47의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <442> 48. 6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <443> 출발 화합물: 6-(4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 2)
- <444> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.97-2.29 (m,5H), 2.94-3.10 (m,1H), 3.16-3.26 (m,1H), 3.77 (s,3H), 4.77 (s,2H), 5.56-5.65 (m,1H), 6.82-6.87 (m,2H), 7.21-7.36 (m,4H), 7.44-7.52 (m,1H), 7.74 (br,1H), 8.37 (d,J=8.1Hz,1H)
- <445> mp.: 204°C

- <446> 49. 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <447> 출발 화합물: 6-벤질-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 3)
- <448> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.81-1.93 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.73-2.93 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.14 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 7.09-7.27 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 2H), 8.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.48 (br, 1H)
- <449> mp.: 211°C
- <450> 50. 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <451> 출발 화합물: 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 B1)
- <452> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.07 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.23 (dd, J=13.7Hz, J=6.3Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.05 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.56-5.59 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.46 (d, J=8.0Hz, 1H)
- <453> 51. 6-(4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <454> 출발 화합물: 6-(4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 39)
- <455> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.73-1.78 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.65(d, J=16Hz, 1H), 2.84 (d, J=16Hz, 1H), 4.22 (d, J=14Hz, 1H), 4.32 (d, J=14Hz, 1H), 5.04 (br, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 8.45 (d, J=8Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.47 (br, 1H)
- <456> mp.: 212°C
- <457> 52. 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-5-옥시-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <458> 출발 화합물: 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-5-옥시-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 78)
- <459> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.84 (d, J=18Hz, 1H), 2.97 (d, J=18Hz, 1H), 2.88 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (br, 1H), 4.26 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 8.59 (d, J=8.1Hz, 1H)
- <460> mp.: 185°C
- <461> 53. 3,3-디메틸-6-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <462> 출발 화합물: 3,3-디메틸-6-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 11)
- <463> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.93 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.65 (d, J=16.9Hz, 1H), 2.85 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.37 (d, J=14.3Hz, 1H), 4.48 (d, J=14.3Hz, 1H), 5.08 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 4H), 8.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.58 (s, 1H)
- <464> mp.: 117-119°C
- <465> MS (MH^+ 측정치) = 441.4
- <466> 54. 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <467> 출발 화합물: 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 40)
- <468> mp.: 206-208°C

- <469> MS (MH^+ 측정치) = 372.3
- <470> 55. 6-(4-에톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <471> 출발 화합물: 6-(4-에톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 12)
- <472> mp.: 182-184°C
- <473> MS (MH^+ 측정치) = 401.4
- <474> 56. 3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <475> 출발 화합물: 3,3-디메틸-6-(3-니트로-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 13)
- <476> mp.: 228-230°C
- <477> MS (MH^+ 측정치) = 402.3
- <478> 57. 6-(3-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <479> 출발 화합물: 6-(3-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 41)
- <480> mp.: 225-227°C
- <481> MS (MH^+ 측정치) = 372.4
- <482> 58. 6-(4-이소프로필-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <483> 출발 화합물: 6-(4-이소프로필-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 14)
- <484> mp.: 112-114°C
- <485> MS (MH^+ 측정치) = 399.4
- <486> 59. 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <487> 출발 화합물: 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온, HCl 염 (화합물 7)
- <488> mp.: 114-119°C
- <489> MS (MH^+ 측정치) = 401.4
- <490> 60. N-[4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-프로피온아미드
- <491> 출발 화합물: N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-프로피온아미드 (화합물 45)
- <492> mp.: 165-168°C
- <493> MS (MH^+ 측정치) = 428.4
- <494> 61. 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <495> 출발 화합물: 6-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 18)
- <496> mp.: 120-123°C
- <497> MS (MH^+ 측정치) = 373.3
- <498> 62. 6-(3-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <499> 출발 화합물: 6-(3-브로모-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 21)

- <500> mp.: 118-125°C
- <501> MS (MH⁺ 측정치) = 435.3 및 437.3
- <502> 63. N-[4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드
- <503> 출발 화합물: N-[4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드(화합물 44)
- <504> mp.: 195-197°C
- <505> MS (MH⁺ 측정치) = 414.4
- <506> 64. 6-(4-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <507> 출발 화합물: 6-(4-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 28)
- <508> mp.: 187-189°C
- <509> MS (MH⁺ 측정치) = 375.4
- <510> 65. 6-(2-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <511> 출발 화합물: 6-(2-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 27)
- <512> MS (MH⁺ 측정치) = 405.3
- <513> 66. 6-(3,4-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <514> 출발 화합물: 6-(3,4-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 24)
- <515> mp.: 121-128°C
- <516> MS (MH⁺ 측정치) = 393.4
- <517> 67. 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <518> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 22)
- <519> mp.: 117-123°C
- <520> MS (MH⁺ 측정치) = 393.4
- <521> 68. 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <522> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 23)
- <523> MS (MH⁺ 측정치) = 405.4
- <524> 69. N-[4-(1-히드록시-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드
- <525> 출발 화합물: N-[4-(1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-아세트아미드(화합물 46)
- <526> mp.: 195-197°C
- <527> MS (MH⁺ 측정치) = 386.3
- <528> 70. [4-(1-히드록시-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아
- <529> 출발 화합물: [4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아(화합물 75)

- <530> mp.: 236-238°C
- <531> MS (MH⁺ 측정치) = 415.3
- <532> 71. 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <533> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 29)
- <534> mp.: 118-120°C
- <535> MS (MH⁺ 측정치) = 377.3
- <536> 72. 6-(3-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <537> 출발 화합물: 6-(3-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 43)
- <538> MS (MH⁺ 측정치) = 344.3
- <539> 73. 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <540> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 32)
- <541> mp.: 131-133°C
- <542> MS (MH⁺ 측정치) = 423.4
- <543> 74. 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <544> 출발 화합물: 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 31)
- <545> mp.: 197-198°C
- <546> MS (MH⁺ 측정치) = 423.4
- <547> 75. [4-(3,3-디메틸-1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아
- <548> 0.37 g의 6-(4-아미노-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 40)을 40 ml의 물 및 1 ml의 진한 염산에 용해시켰다. 8 시간 동안, 10 ml의 수 중 0.81 g의 KNCO의 용액을 주사기 펌프를 이용하여 첨가하고, 혼합물을 추가 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 20 ml의 1M Na₂CO₃ 용액에 붓고, THF/에틸 아세테이트(1/1 v/v)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 0.30 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <549> mp.: 235°C에서 분해됨
- <550> MS (MH⁺ 측정치) = 413.3
- <551> 하기 화합물은 실시예 75의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:
- <552> 76. [4-(1-옥소-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-6-일메틸)-페닐]-우레아
- <553> 출발 화합물: 6-(4-아미노-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 42)
- <554> mp.: 232-234°C
- <555> MS (MH⁺ 측정치) = 385.2
- <556> 77. 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린
- <557> 385 mg의 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)을 1.35 ml의 트리에틸렌 글리콜에 용해시키고, 160 μl의 85(w/v) 히드라진 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 20 시간 동안 130°C로 가열하였다. 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하고, HCl 수용액으로 산성화시켰다. 유기층

을 분리하고, 수층을 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 221 mg의 표제 화합물을 얻었다.

- <558> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.02 (s,6H), 1.70 (t,J=6.5Hz,2H), 2.72 (s,2H), 3.26 (t,J=6.5Hz,2H), 3.67 (s,3H), 4.30 (s,2H), 6.78-6.83 (m,2H), 7.16-7.29 (m,3H), 7.46-7.60 (m,2H), 8.15 (d,J=7.9Hz,1H), 11.47 (br,1H)
- <559> mp.: 158°C
- <560> 78. 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-5-옥시-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <561> 100 mg의 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)을 디에틸에테르에 현탁시키고, 54 mg의 m-클로로 과산화벤조산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 추가의 25 mg의 m-클로로 과산화벤조산을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 12 시간 동안 교반하였다. 10 ml의 물 및 10 ml의 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 추출에 의해 워크업 처리하였다. 증발 후, 잔류물을 디이소프로필에테르로부터 결정화시켜 82 mg의 표제 화합물을 얻었다.
- <562> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.1 (s,6H), 2.69 (s,2H), 3.12 (s,2H), 3.67 (s,3H), 4.58 (s,2H), 6.79-6.83 (m,2H), 7.21-7.35 (m,3H), 7.50-7.63 (m,2H), 9.07 (d, J=7.6Hz,1H), 12.1 (br, 1H)
- <563> mp.: 202°C
- <564> 79. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <565> 0.50 g의 3-니트로페닐보론산, 0.45 g의 D-타르타르산 및 0.25 g의 수화칼슘을 10 ml의 THF에 현탁시키고, 2 시간 동안 환류 하에서 가열하였다. 현탁액을 냉각시키고, 질소 분위기 하에서 여과하였다. 0.41 g의 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 23)을 여액에 용해시키고, 0.080 g의 NaBH_4 를 일부씩 첨가하였다. 마지막 첨가 후, 30 분 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 5 ml의 메탄올을 천천히 첨가하고(수소 발생), 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 다음으로, 5 ml의 2M 염산을 첨가하고, 1 시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 2M NaOH로 염기성화시키고, 15 ml의 DCM 및 25 ml의 물로 추출하였다. 수층을 15 ml의 DCM으로 2 회 추출하였다. DCM 층을 20 ml의 물로 세정하고, MgSO_4 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피(실리카겔, DCM/EA 9/1 v/v)에 의해 정제하였다. 에테르로 분쇄하여 0.27 g의 백색 결정을 얻었다.
- <566> $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (s,3H), 1.15 (s,3H), 1.80-2.00 (m,1H+OH), 2.15-2.30 (m,1H), 2.77 (d,J=16.5,1H), 2.97 (d,J=16.5,1H), 3.77 (s,3H), 4.34 (s,2H), 6.75-7.00 (m,3H), 7.26 (t,J=8.2Hz,1H), 7.35 (d,J=8.0Hz,1H), 7.42 (t,J=7.0Hz,1H), 7.81 (s,1H), 8.40 (d,J=8.1Hz,1H)
- <567> mp.: 164-166°C
- <568> MS (MH⁺ 측정치) = 405.4
- <569> ee > 98% [ChiralCel OD-RH 컬럼(150×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 2 부피% 트리에틸아민과 함께 아세토니트릴/물 (60/40 v/v). 유속 0.5 ml/분. Rf(S-이성체) = 10.1 분. Rf(R-이성체) = 9.0 분]
- <570> 하기 화합물은 실시예 79(D-타르타르산은 S-이성체를 제공하고, L-타르타르산은 R-이성체를 제공함)의 절차에 따라 얻었다:
- <571> 80. (R)-6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <572> 출발 화합물: 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)
- <573> mp.: 118-120°C
- <574> MS (MH⁺ 측정치) = 387.4
- <575> 81. (S)-6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <576> 출발 화합물: 6-(4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 1)

- <577> mp.: 118-120°C
- <578> MS (MH⁺ 측정치) = 387.4
- <579> 82. (R)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <580> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 23)
- <581> mp.: 164-166°C
- <582> MS (MH⁺ 측정치) = 405.4
- <583> 83. (R)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <584> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 29)
- <585> mp.: 124-127°C
- <586> MS (MH⁺ 측정치) = 377.4
- <587> 84. (R)-6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <588> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 22)
- <589> mp.: 129-131°C
- <590> MS (MH⁺ 측정치) = 393.4
- <591> 85. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <592> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 29)
- <593> mp.: 125-127°C
- <594> MS (MH⁺ 측정치) = 377.4
- <595> 86. (S)-6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <596> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 22)
- <597> mp.: 130-131°C
- <598> MS (MH⁺ 측정치) = 393.4
- <599> 87. (R)-6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <600> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 38)
- <601> mp.: 232-234°C.
- <602> MS (MH⁺ 측정치) = 391.4
- <603> 88. (S)-6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <604> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-4-히드록시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온(화합물 38)
- <605> mp.: 233-234°C.
- <606> MS (MH⁺ 측정치) = 391.4
- <607> 89. (S)-6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <608> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온

(화합물 32)

- <609> mp.: 161-162°C.
- <610> MS (MH⁺ 측정치) = 423.4
- <611> 90. (R)-6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <612> 출발 화합물: 6-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 32)
- <613> mp.: 161-162°C.
- <614> MS (MH⁺ 측정치) = 423.4
- <615> 91. (S)-6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <616> 출발 화합물: 6-(2,3-디플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 31)
- <617> 92. (S)-6-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <618> 출발 화합물: 6-(2,3-디히드로-벤조푸란-5-일메틸)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 33)
- <619> 93. (S)-6-(3-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <620> 출발 화합물: 6-(3-플루오로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 34)
- <621> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 0.93 (s,3H), 1.13 (s,3H), 1.71-1.84 (m,1H), 2.00-2.12 (m,1H), 2.66 (d,J=16.3,AB,1H), 2.86 (d,J=16.3,AB,1H), 4.37 (d,J=14.4,AB,1H), 4.47 (d,J=14.4,AB,1H), 5.03 (d,J=6.8Hz,1H), 5.25-5.37 (m,1H), 6.92-7.04 (m,1H), 7.12-7.23 (m,3H), 7.26-7.36 (m,1H), 7.43-7.61 (m,2H), 8.46 (d,J=7.9Hz,1H), 11.50 (s,1H)
- <622> mp.: 123-126°C
- <623> 94. (S)-6-(3-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올
- <624> 출발 화합물: 6-(3-클로로-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온 (화합물 35)
- <625> ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 0.93 (s,3H), 1.13 (s,3H), 1.77 (dd,J=6.7,13.3Hz,AB,1H), 2.00-2.10 (m,1H), 2.66 (d,J=16.4,AB,1H), 2.86 (d,J=16.2,AB,1H), 4.36 (d,J=14.4,AB,1H), 4.46 (d,J=14.4,AB,1H), 5.04 (d,J=6.8Hz,1H), 5.25-5.38 (m,1H), 7.12-7.34 (m,4H), 7.42 (s,1H), 7.46-7.59 (m,2H), 8.47 (d,J=8.0Hz,1H), 11.51 (s,1H)
- <626> mp.: 124-127°C
- <627> 95. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올 히드로 클로라이드
- <628> (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올(2.0 g, 화합물 79)을 에탄올(20 ml)에 용해시키고, 염산(0.43 ml, 37%(v/v) 수용액)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 50°C에서 교반하면서 생성물이 침전되었다. 현탁액을 밤새 추가로 교반하고, 에탄올을 진공 하에서 부분적으로 (10 ml) 제거하고, 생성물을 여과에 의해 단리하였다. 생성물을 진공 하에서 40°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 황색 결정질 고체(1.55 g)로서 얻었다.
- <629> ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO/CD₃OD): δ = 1.05 (s,3H), 1.20 (s,3H), 1.85-1.95 (m,1H), 2.10-2.20 (m,1H), 2.96 (d,1H), 3.12 (d,1H), 3.79 (s,3H), 4.75 (m_c,2H), 5.48 (m_c,1H), 7.10 (m_c,1H), 7.29 (m_c,1H), 7.39-7.50 (m,2H), 7.72-7.30 (m,2H), 8.62 (m_c,1H).

- <630> mp.: > 270°C에서 분해됨
- <631> ee > 99.9% [Daicel AD-H 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 0.1 부피% 디에틸아민과 함께 n-헥산/2-프로판올 (4:1 v/v). 유속 1.0 ml/분. Rf(S-이성체) = 11.86 분. Rf(R-이성체) = 14.58 분]
- <632> 96. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올 숙시네이트
- <633> (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올(2.5 g, 화합물 79)을 55°C에서 아세톤(20 ml)에 현탁시키고, 이 온도에서 숙신산(0.73 g)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하면서 생성물이 침전되었다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 진공 하에서 70°C에서 3 일에 걸쳐 건조시켜 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 얻었다(3.0 g, 숙신산에 대한 화학량론 비 1:1).
- <634> ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 0.92 (s,3H), 1.15 (s,3H), 1.75-1.85 (m,1H), 2.02-2.10 (m,1H), 2.43 (s, 4H), 2.70 (d,1H), 2.87 (d,1H), 3.79 (s,3H), 4.34 (q,2H), 5.04 (m_c,1H), 5.32 (m_c,1H), 7.00-7.25 (m,4H), 7.45-7.60 (m,3H), 8.49 (m_c,1H).
- <635> mp.: 205-210°C에서 분해됨
- <636> ee 98.7% [Daicel AD-H 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 0.1 부피% 디에틸아민과 함께 n-헥산/2-프로판올 (4:1 v/v). 유속 1.0 ml/분. Rf(S-이성체) = 11.86 분. Rf(R-이성체) = 14.58 분]
- <637> 97. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올 말레이트
- <638> (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올(11.25 g, 화합물 79)을 110 내지 110°C(환류)에서 1-프로판올(35 ml)에 용해시키고, 이 온도에서 L-(-)-말산(3.73 g, 60°C에서 15 ml 1-프로판올에 용해됨)의 용액을 첨가하였다. 추가의 1-프로판올(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 100 내지 110°C(환류)에서 교반하면서 생성물이 침전되었다. 현탁액을 3 시간 내에 10°C로 냉각시키고, 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 70°C에서 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 얻었다(12.9 g, L-(-)-말산에 대한 화학량론 비 1:1).
- <639> ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 0.92 (s,3H), 1.15 (s,3H), 1.70-1.80 (m,1H), 2.00-2.10 (m,1H), 2.44 (dd,1H), 2.62 (dd,1H), 2.70 (d,1H), 2.87 (d,1H), 3.75 (s,3H), 4.26 (dd,1H), 4.34 (q,2H), 5.04 (m_c,1H), 5.30 (m_c,1H), 7.00-7.25 (m,4H), 7.45-7.60 (m,3H), 8.45 (m_c,1H).
- <640> mp.: > 200°C에서 분해됨
- <641> ee 97.6% [Daicel AD-H 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 0.1 부피% 디에틸아민과 함께 n-헥산/2-프로판올 (4:1 v/v). 유속 1.0 ml/분. Rf(S-이성체) = 11.86 분. Rf(R-이성체) = 14.58 분]
- <642> 98. (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올 피로글루타메이트
- <643> (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올(29.3 g, 화합물 79)을 55°C에서 아세톤(300 ml)에 현탁시키고, 이 온도에서 피로글루탐산(9.35 g)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하면서 생성물이 침전되었다. 아세톤(300 ml)을 첨가한 후, 생성물을 여과에 의해 단리하고, 실온에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 회백색 결정질 고체로서 얻었다(26.4 g, 피로글루탐산에 대한 화학량론 비 1:2.7).
- <644> ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 0.92 (s,3H), 1.15 (s,3H), 1.75-1.82 (m,1H), 1.89-1.99 (m, 2.7H), 2.00-2.12 (m,6H), 2.18-2.29 (m, 2.7H), 2.68 (d,1H), 2.85 (d,1H), 3.77 (s,3H), 3.89 (dd, 2.7H), 4.34 (q,2H), 5.32 (m_c,1H), 7.00-7.25 (m,4H), 7.45-7.65 (m,3H), 8.45 (m_c,1H).
- <645> mp.: 185-187°C
- <646> ee 92.7% [Daicel AD-H 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 0.1 부피% 디에틸아민과 함께 n-헥산/2-프로판올

(4:1 v/v). 유속 1.0 ml/분. Rf(S-이성체) = 11.86 분. Rf(R-이성체) = 14.58 분]

<647> 99. (R)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올 말레이트

<648> (S)-6-(3-플루오로-4-메톡시-벤질)-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-1H-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-올(9.0 g, 화합물 79)을 50 내지 55°C에서 1-프로판올(65 ml)에 용해시키고, 이 온도에서 L-(-)-말산(3.0 g, 15 ml의 1-프로판올에 용해됨)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하면서 생성물이 침전되었다. 생성물을 여과에 의해 단리하고, 진공 하에서 50°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 얻었다(6.0 g, L-(-)-말산에 대한 화학량론 비 1:1).

<649> ¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ = 0.92 (s,3H), 1.15 (s,3H), 1.75-1.85 (m,1H), 2.02-2.10 (m,1H), 2.44 (dd,1H), 2.62 (dd,1H), 2.70 (d,1H), 2.87 (d,1H), 3.79 (s,3H), 4.26 (dd,1H), 4.34 (q,2H), 5.04 (m,1H), 5.32 (m,1H), 7.00-7.25 (m,4H), 7.45-7.60 (m,3H), 8.49 (m,1H).

<650> mp.: 205-210°C에서 분해됨

<651> ee > 99.9% [Daicel AD-H 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm). 용리액: 0.1 부피% 디에틸아민과 함께 n-헵탄/2-프로판올(4:1 v/v). 유속 1.0 ml/분. Rf(S-이성체) = 11.86 분. Rf(R-이성체) = 14.58 분]

<652> **출발 화합물**

<653> A1. 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온

<654> 단계 1: 10.5 g의 1-아세틸-1,2-디히드로-인돌-3-온을 50 ml의 아세트산에 현탁시키고, 50 ml의 아세트산 중 8.4 g의 5,5-디메틸-시클로헥산-1,3-디온의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 8.3 ml의 트리에틸아민을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 환류시키고, 증발시켜 건조시킨 후, 30 ml의 2N 메탄올성 HCl 용액으로 처리하고, 재차 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 11.5 g의 2-(1-아세틸-1H-인돌-1-일)-3-히드록시-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온을 얻었다.

<655> ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.13 (s,6H), 2.42 (br, 4H), 2.61 (s, 3H), 7.17-7.19 (m,2H), 7.23-7.31 (m,1H), 8.31 (d, J=7.8Hz,1H)

<656> mp.: 230°C

<657> 단계 2: 5.95 g의 2-(1-아세틸-1H-인돌-1-일)-3-히드록시-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온을 65 ml의 1N NaOH 수용액에 용해시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, HCl 수용액(pH 5)으로 산성화시켰다. 유기층을 분리하고, 수층을 재차 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고 농축시켜 5.09 g의 표제 화합물을 얻었다.

<658> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (s,6H), 2.50 (s, 4H), 7.00 (d,J=2.5Hz,1H), 7.06-7.21 (m,2H), 7.25-7.32 (m,2H), 8.73 (br,1H)

<659> mp.: 178°C

<660> 하기 화합물은 실시예 A1의 절차를 이용하여 유사하게 얻었다:

<661> A2. 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5-메틸-시클로헥스-2-엔온

<662> 출발 화합물: 5-메틸-시클로헥산-1,3-디온

<663> mp.: 127-129°C

<664> A3. 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥스-2-엔온

<665> 출발 화합물: 시클로헥산-1,3-디온

<666> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.06-2.20 (m,2H), 2.59-2.65 (m,4H), 7.07-7.43 (m,5H), 8.61 (br,1H)

- <667> mp.: 151-153°C
- <668> A4. 2-(1H-인돌-3-일)-시클로헥사논
- <669> 3.5 g의 인돌을 135°C에서 25 ml의 빙초산 및 6.5 ml의 2N H₃PO₄의 혼합물에 첨가한 후, 5.0 g의 2-히드록시시클로헥사논 이량체를 첨가하고, 30 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음에 냉각시키고, 75 ml의 농축 암모니아에 붓고, 빙조에서 냉각시켰다. 현탁액을 50 ml의 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 50 ml의 물로 세정하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피(실리카겔, DCM/EA 19/1 v/v)에 의해 정제하고, 에탄올로부터 결정화시켜 3.2 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <670> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.70-2.60 (m, 8H), 3.90 (dd, J=5.2 및 10.8Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.07 (br s, NH)
- <671> mp.: 122-124°C
- <672> A5. 2-(1H-인돌-3-일)-5-메틸-시클로헥사논
- <673> 7.03 g의 인돌 및 3.68 ml의 3-메틸 시클로헥사논을 THF에 용해시키고, -75°C로 냉각시켰다. THF 중 90 ml의 리튬 헥사메틸디실라지드(LHMDS)의 1M 용액을 천천히 첨가하고, 용액을 30 분 동안 교반하였다. 구리 2-에틸 헥사노에이트를 일제히 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 -75°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고, 300 ml의 1N HCl 용액에 붓고, 추출에 의해 워크업 처리하였다. 조합된 유기층을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 750 mg의 표제 화합물을 얻었다.
- <674> ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 0.97 (d, J=6. Hz, 1.5H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 1.5H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 4H), 3.83-3.91 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.1Hz, 0.5H), 7.26 (d, J=2.1Hz, 0.5H), 7.31-7.37 (m, 2H), 10.83 (br, 0.5H), 10.97 (br, 0.5H)
- <675> B1. 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온
- <676> 상기 화합물을 3-히드록시-2-(1H-인돌-3-일)-5,5-디메틸-시클로헥스-2-엔온(화합물 A1) 및 페닐 아세트산 무수물로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.
- <677> ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.24-7.34 (m, 7H), 7.90 (br, 1H), 9.33 (d, J=8.3Hz, 1H)
- <678> mp.: 193°C

산업상 이용 가능성

- <679> 본 발명에 따른 화합물, 이의 염, 화합물 및 이의 염의 N-옥시드, 및 화합물, 이의 염, 화합물의 N-옥시드 및 이의 염의 N-옥시드의 입체 이성체를 본 명세서에서 이하 본 발명의 화합물로 지칭한다. 특히, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능하다.
- <680> 본 발명의 화합물은 이를 상업적으로 이용 가능하게 하는 중요한 약학적 특성을 갖는다. 특히, 5형 포스포디에스테라아제(PDE5) 억제제로서, 이는 매우 다양한 생리학적 및 병리생리학적 기전에 관련된 다양한 세포, 예컨대 민무늬근 세포, 섬유 모세포, 근육 섬유 모세포 및 혈소관을 포함하나 이에 한정되지 않는 생리학적 및 병리생리학적 기능에 영향을 미칠 수 있다. 특히, 본 발명의 PDE5 억제 화합물은 혈관계의 이완에 영향을 미칠 수 있어서, 혈류를 증가시키고, 혈액 관류 및 폐 내 환기 사이의 공간 균형을 개선시키고["재일치(re-matching)" 효과], 이에 따라 소위 저 V/Q 영역[관류(Q)가 높지만 환기(V)가 없거나 감소된 폐 내 영역] 및 고 V/Q 영역(관류가 낮지만 환기가 높은 폐 내 영역)의 양을 감소시켜, 신경 발생을 유도하고 응집, 접촉 및 매개체 방출과 같은 혈소관 기능을 억제하며, 이에 따라 항염증 효과를 갖는다. 본 발명의 화합물은 예컨대 높은 효능, 높은 선택도, 낮은 독성, 일반적인 우수한 생체 이용율(예컨대 양호한 장 흡수), 우수한 적정 약물 농도(therapeutic window), 우수한 약동학(예컨대 반감기), 유의적인 부작용의 부재, 및 치료적 및 약학적 적합성과 관련된 추가의 유리한 효과와 같은 중요하고 바람직한 특성에 특징이 있다.
- <681> 따라서, 본 발명은 추가로 질병, 특히 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하기 질병의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 화

합물에 관한 것이다:

- <682> 발기 기능 장애, 조루, 페로니병을 포함하나 이에 한정되지 않는 남성 및 여성 성 기능 장애;
- <683> COPD(만성 폐쇄 폐병), 기관지염, 폐공기증, 폐 혈관 재형성, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 만성 섬유증, 기관지 확장증, 폐쇄 세기관지염, 결합 조직병, 사르코이드증, 척추뒤엽 굽음증, 진폐증, 근위축성 측삭 경화증, 가슴 성형술, 외인성 알레르기성 폐포염을 포함하나 이에 한정되지 않는 급성 및 만성 기도 질환;
- <684> 혈관계 염증, 급성 호흡 곤란 증후군, 혈관간세포 사구체신염(mesangial glomerulonephritis), 만성 염증성 창자병, 파종 혈관내 염증, 알레르기 혈관염, 피부병, 예컨대 건선, 독성 및 알레르기성 접촉 습진, 아토피 습진, 지루성 습진, 단순 태선, 화상, 항문 성기 영역의 가려움, 원형 탈모증, 비대 흉터, 원반상 홍반 루푸스, 소포성 및 광범위성 농피증(follicular and widespread pyoderma), 내인성 및 외인성 여드름, 장미 여드름(acne rosacea), 관절염 유형의 질환(예컨대 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염을 포함하나 이에 한정되지 않음), 면역계 질환[예컨대 AIDS(후천성 면역 결핍 증후군), 다발 경화증을 포함하나 이에 한정되지 않음], 이식 편대 숙주 반응, 동종 이식 거부, 쇼크[예컨대 패혈 쇼크, 내독소 쇼크, 그램 음성 패혈증 쇼크, 독성 쇼크 증후군 및 ARDS(성인 호흡 곤란 증후군)을 포함하나 이에 한정되지 않음], 위장 염증(예컨대 크론병 및 궤양 대장염을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 포함하나 이에 한정되지 않는 염증성 질환;
- <685> 알레르기성 및/또는 만성 면역 가반응(immunological false reaction)에 기초한 질환(예컨대 알레르기성 비염, 알레르기성 부비동염, 만성 비염, 만성 부비동염, 알레르기성 결막염, 코 폴립을 포함하나 이에 한정되지 않음);
- <686> 염증성 통증을 포함하나 이에 한정되지 않는 통증;
- <687> 우심 부전, 우심 비대(폐심장), 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증;
- <688> 당뇨병, 뇌졸중, 심장 동맥병, 양기나(혈관 경축 양기나를 포함하나 이에 한정되지 않음), 심근 경색증, 말초 동맥 질환, 뇌혈관 막힘, 수면 무호흡, 황반 허혈, 동맥 및 정맥 폐색, 울혈성 심부전을 포함하나 이에 한정되지 않는 허혈성 질환;
- <689> 당뇨병성 위마비(diabetic gastroparesis) 및 위마비 증상을 동반하는 질병;
- <690> 예컨대 스텐트 이식 후[예컨대 관상 동맥 스텐트 시술(coronary stenting)을 포함하나 이에 한정되지 않음], 우회로 수술 후, 폐 고혈압에서, 혈전 질환, 혈관성형술후 협착증, 심장 동맥병, 경색증(예컨대 심근 경색증을 포함하나 이에 한정되지 않음), 불안정한 가슴 조임증, 뇌졸중, 및 동맥 및 정맥 폐색 질환(예컨대 간헐 파행을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 혈소판 기능을 억제하는 것이 바람직한 질병 또는 병태;
- <691> 동맥경화성 치매, 다발 경색 치매, 뇌 노인화(cerebral senility)를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 뇌 혈관 반응성 및/또는 신경 혈관 커플링의 장애 또는 기능 장애를 동반하는 질병 또는 병태;
- <692> 뇌졸중, 척수 손상, 뇌 손상, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 아밀로이드증, 프리온병 및 신경 병증을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 신경 손상 또는 퇴행을 기초로 하는 질병;
- <693> 말초 동맥 질환, 만성 신부전, 만성 심장 부전, 폐혈증, 노인 치매(알츠하이머병), 크루즈펠트-야콥병, 패혈 뇌병증, 동맥 경화 병증, 당뇨병 관련 병증, 독성 병증, 혈관 및 신경 치매, 헌팅톤병, 파킨슨병, 다발 경화증 및 자간전증;
- <694> 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상(toxic liver damage)(예컨대 알콜 유도 간 손상을 포함하나 이에 한정되지 않음), 간염, 문맥의 혈전증, 바드-키아리 증후군, 간 정맥의 기형, 간 정맥의 압박(예컨대 종양으로 인한 것을 포함하나 이에 한정되지 않음), 동정맥 샷길, 비장 비대와 관련된 질환, 주혈흡충증, 사르코이드증 및 다른 육아종병, 원발성 담즙성 간경변, 골수 증식 질환(예컨대 만성 골수성 백혈병, 골수 섬유증을 포함하나 이에 한정되지 않음), 림프 전신병, 아교질증(예컨대 전신 홍반성 루푸스, 피부 경화증을 포함하나 이에 한정되지 않음), 오슬러병(선천성 동정맥 기형, 특히 간에서의 선천성 동정맥 기형), 결절 재생 과다 형성, 삼첨판 폐쇄 부전, 심장막염 협착, 병정맥 폐쇄(VOD), 비알콜성 지방 간염(NASH), 간 섬유증;
- <695> 전립선 비대;
- <696> 태아 성장을 제한하는, 임신 중 불충분한 자궁 태반 혈류;

- <697> 언어 달성, 주의력, 집중력, 연역적 사고, 중추성 난청 진행, 인지, 학습, 불면증, 이해력 및 리저빌리티(reagibility)를 포함하나 이에 한정되지 않는 불충분한 뇌 사용 기술(brain skill).
- <698> 이러한 측면에서, 용어 "폐 고혈압"은 특히 다음을 포함한다:
- <699> - 원발성 폐 고혈압(예컨대 산발성 또는 가족성), 및 예컨대 아교질 혈관병, 선천성 전신 내지 폐 선트(systemic-to-pulmonary shunt), 문맥 고혈압, 인간 면역 결핍 바이러스 감염, 약물 또는 독소(예컨대 식욕 감퇴제를 포함하나 이에 한정되지 않음), 신생아의 지속적 폐 고혈압과 관련되지만 이에 한정되지 않는 폐동맥 고혈압을 비롯한 폐동맥 고혈압;
- <700> - 예컨대 좌심방 또는 좌심실 심장병, 좌측 판막 심장병, 중앙 폐정맥의 외인성 압박[예컨대 섬유화 세로칸염(fibrosing mediastinitis), 종양과 관련된 선병증(adenopathy)], 폐 병정맥 폐쇄로 인한 것이나 이에 한정되지 않는 폐정맥 고혈압;
- <701> - 예컨대 만성 폐쇄 폐병(COPD), 간질성 폐병, 수면 장애 호흡, 폐포 저환기 질환, 높은 고도에의 만성 노출, 신생아 폐병, 폐포 모세 혈관 형성 이상을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 호흡계통의 질환 또는 저산소혈증과 관련된 폐 고혈압;
- <702> - 근위 폐동맥의 색전성 폐색(thromboembolic obstruction) 및 원위 폐동맥의 폐색, 예컨대 (혈전, 종양, 난자, 기생충 또는 이물질로 인한) 폐 색전증, 제자리(in situ) 혈전증 및 겸상 적혈구병을 포함하는, 만성 혈전성 또는 색전성 질환에 의해 초래되는 폐 고혈압;
- <703> - 염증성 질환(예컨대 주혈흡충증, 사르코이드증을 포함하나 이에 한정되지 않음) 및 폐 모세혈관 혈관증증을 포함하는, 폐 혈관계에 직접 영향을 미치는 질환에 의해 초래되는 폐 고혈압.
- <704> 바람직하게는, 본 발명은 또한 하기 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다: 급성 및 만성 기도 질환, 예컨대 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병; 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 및 간 섬유증.
- <705> 본 발명은 또한 5형 포스포디에스테라아제를 억제하는 약학적 조성물, 특히 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 바람직하게는 상기 예시된 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <706> 특히, 본 발명은 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병을 포함하나 이에 한정되지 않는 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <707> 또한, 본 발명은 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <708> 본 발명은 또한 1 이상의 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <709> 특히, 본 발명은 1 이상의 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 상기 언급한 질병 중 하나의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급한 질병 중 하나의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <710> 특히, 본 발명은 1 이상의 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <711> 바람직하게는, 본 발명은 1 이상의 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병을 포함하나 이에 한정되지 않는 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <712> 또한, 본 발명은 바람직하게는 1 이상의 본 발명의 화합물의 치료 유효량을 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <713> 상기 방법에서, 환자는 바람직하게는 포유 동물, 더욱 바람직하게는 인간이다. 또한, 상기 방법에서, 1 이상의 본 발명의 화합물을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 1 또는 2 종의 본 발명의 화합물을 사용하며, 바람직하게는

1종의 본 발명의 화합물을 사용한다.

- <714> 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 상기 언급한 질병 중 하나를 치료 또는 예방하는 상기 방법은 본 발명에 따른 실시예 중 하나의 화합물의 치료 유효량을 상기 언급한 질병 중 하나의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- <715> 본 발명은 또한 1 이상의 본 발명의 화합물을 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <716> 바람직하게는, 약학적 조성물은 1 또는 2 종의 본 발명의 화합물을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 약학적 조성물은 1종의 본 발명의 화합물을 포함한다.
- <717> 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명에 따른 실시예의 화합물을 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제와 함께 포함한다.
- <718> 본 발명은 추가로 1 이상의 본 발명의 화합물, 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제(beta mimetics), 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <719> 이러한 측면에서, 치료제는 유리 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체(예컨대 에스테르 유도체를 포함하나 이에 한정되지 않음), 이의 용매화물, 및 화합물의 입체 이성체, 염, 유도체 및 용매화물 형태의, 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제를 포함한다.
- <720> 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 코르티코스테로이드와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <721> 본 발명의 화합물 및 부데소니드,
- <722> 본 발명의 화합물 및 플루티카손,
- <723> 본 발명의 화합물 및 베클로메타손,
- <724> 본 발명의 화합물 및 트리암시놀론 아세토니드, 또는
- <725> 본 발명의 화합물 및 시클레소니드.
- <726> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 항콜린제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <727> 본 발명의 화합물 및 인다카테롤,
- <728> 본 발명의 화합물 및 브롬화티오프로피움, 또는
- <729> 본 발명의 화합물 및 브롬화이프라트로피움.
- <730> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 베타 유사제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <731> 본 발명의 화합물 및 포르모테롤, 또는
- <732> 본 발명의 화합물 및 살메테롤.
- <733> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 폐 계면활성제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <734> 본 발명의 화합물 및 루수풀티드(lusupultide),
- <735> 본 발명의 화합물 및 포락틴트(poractant) 알파,
- <736> 본 발명의 화합물 및 시나풀티드(sinapultide),

- <737> 본 발명의 화합물 및 베락틴트(beractant),
- <738> 본 발명의 화합물 및 보박틴트(bovactant),
- <739> 본 발명의 화합물 및 콜포세릴 팔미테이트(colfosceril palmitate),
- <740> 본 발명의 화합물 및 계면활성제-TA, 또는
- <741> 본 발명의 화합물 및 칼팩틴트(calphactant).
- <742> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 엔도텔린 길항 물질과 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <743> 본 발명의 화합물 및 보센탄,
- <744> 본 발명의 화합물 및 암브리센탄, 또는
- <745> 본 발명의 화합물 및 시탁센탄(sitaxsentan).
- <746> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 프로스타시클린과 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <747> 본 발명의 화합물 및 일로프로스트,
- <748> 본 발명의 화합물 및 에포프로스테놀,
- <749> 본 발명의 화합물 및 트리프로스티닐.
- <750> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 칼슘 채널 차단제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <751> 본 발명의 화합물 및 암로디핀,
- <752> 본 발명의 화합물 및 니페디핀,
- <753> 본 발명의 화합물 및 딜티아젠펜,
- <754> 본 발명의 화합물 및 베라파밀, 또는
- <755> 본 발명의 화합물 및 펠로디핀.
- <756> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 베타 차단제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <757> 본 발명의 화합물 및 비소프롤올,
- <758> 본 발명의 화합물 및 네비볼올(nebivolol),
- <759> 본 발명의 화합물 및 메토프롤올,
- <760> 본 발명의 화합물 및 카베딜롤,
- <761> 본 발명의 화합물 및 아테놀올, 또는
- <762> 본 발명의 화합물 및 나돌올.
- <763> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 4형 포스포디에스테라아제 억제제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <764> 본 발명의 화합물 및 로플루밀라스트(roflumilast),
- <765> 본 발명의 화합물 및 로플루밀라스트 N-옥시드,
- <766> 본 발명의 화합물 및 실로밀라스트(cilomilast),
- <767> 본 발명의 화합물 및 테토밀라스트(tetomilast), 또는
- <768> 본 발명의 화합물 및 오글레밀라스트(oglemilast).

- <769> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 항우울제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <770> 본 발명의 화합물 및 부프로피온.
- <771> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 항생제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <772> 본 발명의 화합물 및 아목시실린,
- <773> 본 발명의 화합물 및 암피실린,
- <774> 본 발명의 화합물 및 레보플록사신,
- <775> 본 발명의 화합물 및 클라리스로마이신,
- <776> 본 발명의 화합물 및 시프로플록사신,
- <777> 본 발명의 화합물 및 아목시실린,
- <778> 본 발명의 화합물 및 텔리스로마이신, 또는
- <779> 본 발명의 화합물 및 아지스로마이신.
- <780> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 코르티코스테로이드 및 베타 유사제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <781> 본 발명의 화합물, 부데소니드 및 인다카테롤,
- <782> 본 발명의 화합물, 부데소니드 및 포르모테롤,
- <783> 본 발명의 화합물, 부데소니드 및 살메테롤,
- <784> 본 발명의 화합물, 플루티카손 및 인다카테롤,
- <785> 본 발명의 화합물, 플루티카손 및 포르모테롤,
- <786> 본 발명의 화합물, 플루티카손 및 살메테롤,
- <787> 본 발명의 화합물, 베클로메타손 및 인다카테롤,
- <788> 본 발명의 화합물, 베클로메타손 및 포르모테롤,
- <789> 본 발명의 화합물, 베클로메타손 및 살메테롤,
- <790> 본 발명의 화합물, 트리암시놀론 아세토니드 및 인다카테롤,
- <791> 본 발명의 화합물, 트리암시놀론 아세토니드 및 포르모테롤,
- <792> 본 발명의 화합물, 트리암시놀론 아세토니드 및 살메테롤,
- <793> 본 발명의 화합물, 시클레소니드 및 인다카테롤,
- <794> 본 발명의 화합물, 시클레소니드 및 포르모테롤, 또는
- <795> 본 발명의 화합물, 시클레소니드 및 살메테롤.
- <796> 추가의 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 코르티코스테로이드 및 항콜린제와 함께 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- <797> 본 발명의 화합물, 부데소니드 및 브롬화티오토트로피움,
- <798> 본 발명의 화합물, 부데소니드 및 브롬화이프라트로피움,
- <799> 본 발명의 화합물, 플루티카손 및 브롬화티오토트로피움,
- <800> 본 발명의 화합물, 플루티카손 및 브롬화이프라트로피움,
- <801> 본 발명의 화합물, 베클로메타손 및 브롬화티오토트로피움,

- <802> 본 발명의 화합물, 베클로메타손 및 브롬화이프라트로피움,
- <803> 본 발명의 화합물, 트리암시놀론 아세토니드 및 브롬화티오토트로피움,
- <804> 본 발명의 화합물, 트리암시놀론 아세토니드 및 브롬화이프라트로피움,
- <805> 본 발명의 화합물, 시클레소니드 및 브롬화티오토트로피움, 또는
- <806> 본 발명의 화합물, 시클레소니드 및 브롬화이프라트로피움.
- <807> 상기 언급한 본 발명의 화합물은 바람직하게는 실시예에 따른 화합물이다.
- <808> 본 발명은 또한, 5형 포스포디에스테라아제를 억제하는, 특히 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방을 위한, 특히 상기 예시된 질병의 치료 또는 예방을 위한, 상기 정의된 바의 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <809> 본 발명은 또한, 하기 질병의 치료 또는 예방을 위한, 상기 정의된 바의 본 발명에 따른 약학적 조성물을 포함한다: 급성 및 만성 기도 질환, 예컨대 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐공기증 및 만성 폐쇄 폐병; 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 및 간 섬유증.
- <810> 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 화합물(들)을 0.1 내지 99.9 중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 95 중량%, 특히 20 내지 80 중량%의 총량으로 함유한다. 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제가 본 발명의 약학적 조성물에 존재하는 경우, 약학적 조성물 중 상기 치료제(들)의 총량은 바람직하게는 0.1 내지 99.9 중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 95 중량%, 특히 20 내지 80 중량% 범위이며, 단, 본 발명의 화합물(들) 및 치료제(들)의 총량은 100 중량% 미만이다. 바람직하게는, 1 이상의 본 발명의 화합물 및 1 이상의 치료제는 1000:1 내지 1:1000의 중량 비로 약학적 조성물에 존재한다.
- <811> 약학적으로 허용 가능한 보조제로서, 약학적 조성물의 제조에 적절한 것으로 공지된 임의의 보조제를 사용할 수 있다. 이의 비제한적인 예로는 용매, 부형제, 분산제, 유화제, 용해제, 겔 형성제, 연고 기재, 향산화제, 보존제, 안정화제, 담체, 충전제, 결합제, 증점제, 착화제, 봉해제, 완충제, 침투 촉진제, 중합제, 윤활제, 코팅제, 추진제(propellant), 긴장성(tonicity) 조정제, 계면활성제, 착색제, 향미료, 감미제 및 염료가 있다. 특히, 소정 제제화 및 소정 투여 양식에 적절한 유형의 보조제를 사용한다.
- <812> 약학적 조성물은 예컨대 정제, 코팅 정제(당의정), 환제, 카세제, 캡슐(캐플릿), 과립, 분말, 좌제, 용액(예컨대 살균액을 포함하나 이에 한정되지 않음), 에멀션, 현탁액, 연고, 크림, 로션, 페이스트, 오일, 겔, 스프레이 및 패치(예컨대 경피 치료 시스템을 포함하나 이에 한정되지 않음)로 제제화할 수 있다. 또한, 약학적 조성물은 예컨대 리포솜 전달 시스템, 본 발명의 화합물이 단클론 항체에 커플링된 시스템, 및 본 발명의 화합물이 중합체(예컨대 가용성 또는 생분해성 중합체를 포함하나 이에 한정되지 않음)에 커플링된 시스템으로서 제조할 수 있다.
- <813> 1 이상의 본 발명의 화합물, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 포함하는 약학적 조성물의 경우, 본 발명의 화합물 및 치료제를 동일한 제형에 함께 제제화하거나(예컨대 정제를 포함하나 이에 한정되지 않음), 동일한 제형에 따로 제제화하거나(예컨대 정제를 포함하나 이에 한정되지 않음), 또는 상이한 제형에 제제화할 수 있다(예컨대 본 발명의 화합물을 정제로서 제제화할 수 있고 치료제를 분말, 용액 또는 현탁액으로서 제제화할 수 있는 경우를 포함하나 이에 한정되지 않음).
- <814> 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 방식으로, 예컨대 용해, 혼합, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigating), 유화, 캡슐화, 포착(entraping) 또는 동결 건조 공정에 의해 제조할 수 있다.
- <815> 선택된 제제는 특히 약학적 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 본 발명의 약학적 조성물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예컨대 경구, 설하, 볼, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 피내, 국소, 경피, 비내, 안내, 복막내, 복장내, 심장내, 요도 경유, 직장 또는 질 경로에 의해, 흡입(inhalation) 또는 주입(insufflation)에 의해 투여할 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.
- <816> 1 이상의 본 발명의 화합물, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물

질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 포함하는 약학적 조성물의 경우, 본 발명의 화합물 및 치료제는 동일한 경로에 의해, 예컨대 경구에 의해(이에 한정되지 않음), 또는 상이한 경로에 의해 투여할 수 있으며, 예컨대 본 발명의 화합물은 경구 투여할 수 있고 치료제는 흡입 또는 주입(instillation)에 의해 투여할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

- <817> 정제, 코팅 정제(당의정), 환제, 카세제, 캡슐(캐플릿), 과립, 용액, 에멀션 및 현탁액은 예컨대 경구 투여에 적절하다. 특히, 상기 제제는 예컨대 장용 형태, 즉시 방출 형태, 지연 방출 형태, 반복 용량 방출 형태, 연장 방출 형태 또는 지속 방출 형태를 나타내도록 적합화될 수 있다. 상기 형태는 예컨대 정제를 코팅하여, 정제를 상이한 조건(예컨대 pH 조건) 하에서 분해하는 층에 의해 분리된 몇 개의 구획으로 나누어, 또는 본 발명의 화합물은 생분해성 중합체에 커플링하여 얻을 수 있다.
- <818> 흡입 또는 주입에 의한 투여는 바람직하게는 에어로졸을 사용하여 수행한다. 에어로졸은 액상-기상 분산물, 고상-기상 분산물 또는 액상/고상-기상 혼합 분산물이다.
- <819> 에어로졸은 건조 분말 흡입기(DPI), 가압 계량 용량 흡입기(PMDI) 및 분무기와 같은 에어로졸 생성 장치를 이용하여 생성시킬 수 있다. 본 발명의 화합물 및 임의로, 투여되는 치료제의 종류에 따라, 에어로졸 생성 장치는 분말, 용액 또는 분산물 형태의 화합물 및 임의로 보조제를 함유할 수 있다. 분말은 예컨대 1 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다: 담체, 안정화제 및 충전제. 용액은 용매 외에 예컨대 1 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다: 추진제, 가용화제(공용매), 계면활성제, 안정화제, 완충제, 긴장성 조정제, 보존제 및 향미료. 분산물은 분산제 외에 예컨대 1 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다: 추진제, 계면활성제, 안정화제, 완충제, 보존제 및 향미료. 담체의 예는 당류, 예컨대 락토오스 및 글루코오스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 추진제의 예는 플루오르화탄화수소, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판올을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- <820> 에어로졸 입자(고상, 액상 또는 고상/액상 입자)의 입자 크기는 바람직하게는 100 μm 미만이고, 더욱 바람직하게는 이는 0.5 내지 10 μm 범위, 특히 2 내지 6 μm 범위(레이저 회절에 의해 측정된 D50 값)이다.
- <821> 흡입 투여에 사용할 수 있는 특정 에어로졸 생성 장치는 Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® 및 Mystic® 흡입기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 흡입 효율을 개선시키기 위해 에어로졸 생성 장치를 스페이서(spacer) 또는 확장기, 예컨대 Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® 및 Rondo®와 조합할 수 있다.
- <822> 국소 투여의 경우, 적절한 약학적 제제는 예컨대 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 분말, 용액, 에멀션, 현탁액, 오일, 스프레이 및 패치(예컨대 경피 치료 시스템을 포함하나 이에 한정되지 않음)이다.
- <823> 예컨대 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 피내, 복막내 및 복장내 투여와 같은 비경구 투여 모드에 대해, 바람직하게는 용액(살균액, 등장액을 포함하나 이에 한정되지 않음)을 사용한다. 이는 바람직하게는 주사 또는 주입 기술에 의해 투여한다.
- <824> 비내 투여의 경우, 예컨대 액적 형태로 적용되는 스프레이 및 용액이 바람직한 제제이다.
- <825> 안내 투여를 위해, 액적 형태로 적용되는 용액, 젤 및 연고가 예시적인 제제이다.
- <826> 일반적으로, 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 본 발명의 화합물의 용량이 5형 포스포디에스테라아제 억제제에 통상적인 범위가 되도록 투여할 수 있다. 특히 1 일당 0.01 내지 4000 mg의 본 발명의 화합물 범위의 용량이 체중 70 kg의 평균 성인 환자에 바람직하다. 이러한 측면에서, 용량은 예컨대 사용되는 특정 화합물, 치료되는 종, 연령, 체중, 전신 건강, 성별 및 치료되는 개체의 식이, 투여 양식 및 시간, 배설 속도, 치료받는 질병의 심각도 및 약물 조합에 따라 달라짐을 알아야 한다. 본 발명의 약학적 조성물이 1 이상의 본 발명의 화합물, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 포함하는 경우, 동일 용량 범위를 치료제에 적용한다.
- <827> 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1 일당 단일 용량을 또는 다중 부용량(subdose)으로, 예컨대 1 일당 2 내지 4 용량으로 투여할 수 있다. 약학적 조성물의 단일 용량 단위는 예컨대 0.01 내지 4000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 1000 mg, 가장 바람직하게는 1 내지 500 mg의 본 발명의 화합물을 함

유할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 1 이상의 본 발명의 화합물, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 함유하는 경우, 약학적 조성물의 단일 용량 단위는 예컨대 0.01 내지 4000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 2000 mg, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 1000 mg, 가장 바람직하게는 1 내지 500 mg의 치료제를 함유할 수 있다. 또한, 약학적 조성물은 예컨대 이식물, 예컨대 피하 또는 근육내 이식물을 사용하여, 난용성 염 형태의 본 발명의 화합물을 사용하여, 또는 중합체에 커플링되는 본 발명의 화합물을 사용하여, 주 1 회, 월 1 회 또는 심지어 더욱 빈번하게 투여할 수 있다. 매일 단일 용량의 약학적 조성물의 투여가 바람직하다.

- <828> 본 발명의 약학적 조성물이 1 이상의 본 발명의 화합물, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 함유하는 경우, 본 발명의 화합물의 투여 및 치료제의 투여는 동시에 또는 순차적으로 수행할 수 있다. 순차 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 치료제의 투여 전에 또는 후에 투여할 수 있다.
- <829> 또한, 본 발명은 질병, 특히 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 상기 예시된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온에 관한 것이다.
- <830> 본 발명은 또한 하기 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온에 관한 것이다: 급성 및 만성 기도 질환, 예컨대 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐경기증 및 만성 폐쇄 폐병; 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 및 간 섬유증.
- <831> 본 발명은 또한 5형 포스포디에스테라아제를 억제하는 약학적 조성물, 특히 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 바람직하게는 상기 예시된 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 용도에 관한 것이다.
- <832> 특히, 본 발명은 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐경기증 및 만성 폐쇄 폐병을 포함하나 이에 한정되지 않는 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 용도에 관한 것이다.
- <833> 또한, 본 발명은 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방용 약학적 조성물의 제조에서의 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 용도에 관한 것이다.
- <834> 본 발명은 또한 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 유효량을 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <835> 특히, 본 발명은 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 치료 유효량을 상기 언급한 질병 중 하나의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 언급한 질병 중 하나의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <836> 특히, 본 발명은 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 치료 유효량을 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 5형 포스포디에스테라아제의 억제에 의해 경감되는 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <837> 바람직하게는, 본 발명은 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 치료 유효량을 폐 고혈압, 폐 섬유증, 천식, 기관지염, 폐경기증 및 만성 폐쇄 폐병을 포함하나 이에 한정되지 않는 급성 또는 만성 기도 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- <838> 또한, 본 발명은 바람직하게는 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온의 치료 유효량을 문맥 고혈압, 간경화, 독성 간 손상, 간염, 비알콜성 지방 간염 또는 간 섬유증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

- <839> 본 발명은 또한 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온을 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <840> 본 발명은 추가로, 화합물 6-벤질-3,3-디메틸-2,3,4,7-테트라히드로-인돌로[2,3-c]퀴놀린-1-온, 1 이상의 약학적으로 허용 가능한 보조제, 및 코르티코스테로이드, 항콜린제, 베타 유사제, 폐 계면활성제, 엔도텔린 길항 물질, 프로스타시클린, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 4형 포스포디에스테라아제 억제제, 항우울제 및 항생제로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치료제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <841> **생물학적 조사**
- <842> PDE5 활성의 억제를 측정하기 위한 방법:
- <843> 인간 PDE5에 대한 공급원으로서, 혈소판을 사용하였다. 이를 목적으로, 시트레이트[최종 농도 0.3%(w/v)]로 항응고시킨 인간 공여체로부터 얻은 150 ml의 신선한 혈액을 10 분 동안 200 g에서 원심 분리하여 상청액으로서 소위 혈소판이 풍부한 혈청(PRP)을 얻었다. 1/10 부피의 ACD 용액(85 mM Na₃-시트레이트, 111 mM D-글루코오스, 71 mM 시트르산, pH 4.4)을 9/10 부피의 PRP에 첨가하였다. 원심 분리(1,400 g, 10 분) 후, 세포 펠렛을 3 ml의 균질화 완충제(NaCl 140 mM, KCl 3.8 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Tris-HCl 20 mM, 베타 머캅토에탄올 1 mM, pH 8.2) + 단백질 분해 효소 억제제 혼합물에 재현탁시켜 0.5 mM Pefablock(Roche), 10 μM Leupeptin, 5 μM 트립신 억제제, 2 mM 벤즈아미딘 및 10 μM Pepstatin A의 최종 농도를 얻었다. 현탁액을 초음파 처리한 후, 10,000 g에서 15 분 동안 원심 분리하였다. 생성된 상청액(혈소판 용해질)을 효소 시험에 사용하였다.
- <844> 96 웰 미량 역가관(MTP)에서 수행된, Amersham Biosciences(절차 지시서 "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090" 참조)에 의해 제공된 변형된 SPA(섬광 근접 분석, scintillation proximity assay)에서 PDE5A1 활성을 본 발명의 화합물에 의해 억제하였다. 시험 부피는 100 μl였고, 20 mM 트리스 완충제 (pH 7.4), 0.1 mg의 BSA(소혈청 알부민)/ml, 5 mM Mg²⁺, 1 μM 모타피존(motapizone), 10 nM PDE2 억제제 BAY-60-7550, 0.5 μM cGMP(추적자로서 약 50,000 cpm의 [3H]cGMP 함유), 디메틸설폭사이드(DMSO) 중 1 μl의 각각의 화합물의 희석액, 및 충분한 PDE5 함유 혈소판 용해질(10,000×g 상청액, 상기 참조)을 함유하여, 10 내지 20 중량%의 cGMP가 상기 실험 조건 하에서 전환되는 것을 보장하였다. 분석에서 DMSO의 최종 농도(1% v/v)는 조사한 PDE의 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않았다. 37°C에서 5 분의 예비 항온 처리 후, 기질(cGMP)을 첨가하여 반응을 시작하게 하고, 추가 15 분 동안 분석물을 항온 처리한 후, SPA 구슬(50 μl)을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 제조자의 지시에 따라, SPA 구슬을 미리 물에 재현탁시켰지만, 그 다음 물에 1:3(v/v)으로 희석시켰고, 완전한 PDE 활성이 정지되는 것을 보장하도록 희석 용액은 또한 3 mM 8-메톡시메틸-3-이소부틸-1-메틸크산틴 (IBMX)을 함유하고 있었다. 구슬을 침전시킨 후(> 30 분), MTP를 상업적으로 입수 가능한 발광 검출 장치에서 분석하였다. PDE 활성을 억제하는 화합물의 상당하는 IC₅₀ 값은 비선형 회귀를 이용하여 농도-효과 곡선으로부터 결정하였다.

<845> 본 발명의 화합물에 대해 측정된 대표적인 억제 값을 하기 표에 제공한다:

실시예	-log IC ₅₀ (몰/l)
1	8.52
2	8.20
3	7.71
4	8.47
5	7.97
6	7.90
7	8.41
8	7.09
9	7.64
10	7.10
11	6.87
12	7.57
13	6.87
14	6.46
15	8.20
17	8.50
18	8.44
19	6.54
20	7.99

<846>

21	6.90
22	7.81
23	8.90
24	7.85
25	8.53
26	6.45
27	8.65
28	7.74
29	8.90
30	8.40
31	9.40
32	9.72
34	8.31
35	7.43
36	6.63
37	8.31
38	9.20
39	8.72
40	7.93
41	8.29
42	7.59
43	7.94

<847>

44	7.78
45	7.46
46	7.17
47	8.27
48	7.88
49	7.18
51	8.26
52	7.69
53	7.05
54	7.57
55	7.60
56	6.72
57	8.39
58	6.83
59	8.57
60	7.15
61	8.14
62	7.30
63	7.33
64	7.54
65	8.95
66	7.78

<848>

67	8.10
68	8.80
69	6.52
70	7.64
71	8.60
72	7.31
73	9.70
74	9.49
75	7.98
76	7.38
77	8.20
78	7.81
79	9.10
80	7.00
81	9.00
82	7.50
83	7.60
84	6.40
85	8.70
86	8.50
93	8.41
94	7.82

<849>