

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 487/14 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년10월16일
(11) 등록번호 10-0633375
(24) 등록일자 2006년10월02일

(21) 출원번호	10-2001-7009583	(65) 공개번호	10-2001-0101873
(22) 출원일자	2001년07월28일	(43) 공개일자	2001년11월15일
번역문 제출일자	2001년07월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB2000/000244	(87) 국제공개번호	WO 2000/44753
국제출원일자	2000년01월28일	국제공개일자	2000년08월03일

(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, 그루지야, 가나, 감비아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 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, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 크로아티아, 그라나다,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 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 9902047.1 1999년01월29일 영국(GB)

(73) 특허권자 베르날리스 리서치 리미티드
영국, 워킹햄 알쥐 41 5 유에이, 위너쉬, 613 리딩로드, 오크 텐느 코트

(72) 발명자 아담스,데이비드,레지널드
영국워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크텐느코트

벤틀리,존,마크.
영국워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크텐느코트

데이비드슨,제임스.
영국워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크텐느코트

둔크톤,매튜,알렉산더,제임스
영국워킹햄알귀415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크텐느코트

포터,리차드,휴,필립.
영국워킹햄알귀415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크텐느코트

(74) 대리인

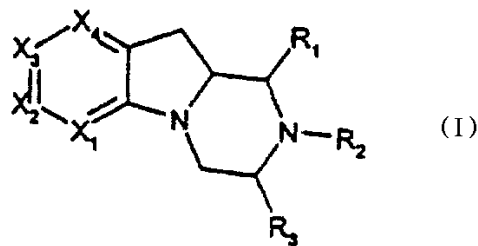
특허법인 원전

심사관 : 정영자

(54) 피라지노(아자)인돌 유도체들

요약

구조식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 이들의 염들과 부가화합물들 및 프로드러그(prodrugs)들; 치료에 이들의 사용; 특히 중추신경계의 장애 치료; 중추신경계의 손상; 심장혈관 질환; 위장의 질환; 요붕증과 수면 무호흡증과 특히 그 치료법:



여기에서; $R_1 \sim R_3$ 는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되고; X_1 는 N과 C- R_4 로부터 선택되고; X_2 는 N과 C- R_5 로부터 선택되고; X_3 는 N과 C- R_6 로부터 선택되고;

X_4 는 N과 C- R_7 로부터 선택되고; R_4, R_5, R_6, R_7 는 수소, 할로젠, 히드록시, 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알코일, 아릴오일, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시와 카르복시로부터 독립적으로 선택되고; R_8 는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노와 시아노로부터 선택되고; 다만, $R_4 \sim R_7$ 은 모두가 수소인 것은 아니다.

명세서

기술분야

본 발명은 피라지노인돌 유도체들과 이들을 포함하는 약제학적 조성물들과 이들의 약제로서의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물들은 비만과 다른 장애들의 치료에 유용하다.

배경기술

비만은 환경적 요인들에 의해 영향을 받는 질병 과정으로서, 다이어트와 운동에 의한 전통적인 무게 감량법은 치료제들에 의해 보충될 필요가 있다는 것이 인지되어왔다(S. Parker "비만증: 경향과 치료", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996).

체중과다 또는 비만인으로서의 구분은 체중(kg)을 체표면적(m^2)으로 나눈 값으로 계산되는 이들의 신체질량지수(Body mass index, BMI)를 기초로 하여 결정된다. 따라서 BMI의 단위는 Kg/m^2 이고, 수명의 매 10년간의 최소 사망률과 연관된 BMI 범위를 계산할 수가 있다. 체중과다는 $25 \sim 30kg/m^2$ 범위의 BMI로, 비만은 $30kg/m^2$ 보다 큰 BMI로 정의된다. 이 정의는 지방에 관련된 근육(지방 조직)이 차지하는 체중의 일부를 고려하지 않은 문제점이 있다. 이를 설명하기 위하여 비만은 신체지방함량을 기초로 하여 또한 정의할 수가 있으며, 남녀 각각 25%와 30%보다 높으면 비만이다.

BMI값이 증가함에 따라서, 다른 위험 요인들과는 독립적인 여러가지의 원인들로 인한 사망의 위험이 증가된다. 비만증과 관계되는 가장 통상적인 질병은 심혈관계질환(특히 고혈압), 당뇨병(비만증은 당뇨병세를 더욱 악화시킨다), 담낭질환(특히 암)과 생식기의 질환이 있다. 연구결과는 체중의 적절한 감소는 관상동맥성 심장병 발명의 위험성을 상당히 감소시킬 수 있음을 보여준다.

비만증 치료제로서 시판되는 화합물은 올리스타트(Orlistat, Reductil^R)와 시브트라민(Sibutramine)을 포함한다. 올리스타트(리파아제 억제제)는 직접 지방흡수를 억제하고 설사와 같은 불유쾌한(대체로 해롭지는 않지만) 부작용의 높은 발생율을 초래하는 경향이 있다. 시브트라민(5-HT/노르아드레날린 재흡수 억제제의 혼합)은 어떤 환자들에서는 혈압과 심박동수가 증가될 수 있다. 세로토닌 방출/재흡수 억제제들인 펜플루라민(fenfluramine, Pondimin^R)과 텍스펜플루라민(dexfenfluramine, ReduxTM)은 장시간에 걸쳐서(6개월이상) 음식물 섭취량과 체중을 감소시키는 것으로 보고되었다. 그러나 상기 두 제품들의 사용과 연관된 심장판 이상의 예비적 증거의 보고 후에 회수되었다. 따라서 안전한 비만증 치료제의 개발이 필요하다.

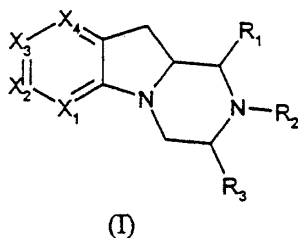
비-선택성 5-HT_{2C} 수용체 작용물질/부분작용물질인 m-클로로페닐피페라진 (mCPP)과 트리플루오로메틸페닐피페라진 (TFMPP)은 래트(rat)에서 음식물 섭취량을 감소시키고(G.A. Kennett and G. Curzon, Psychopharmacol., 1988, 98, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish and G. Curzon, Eur. J. Pharmacol., 1987, 141, 429-453), 행동적 포만 증세를 촉진하는 것으로 나타났다(S.J. Kitchener and C.T. Dourish, Psychopharmacol., 1994, 113, 369-377). 정상적인 인간 지원자들과 비만인들에서 mCPP로 연구한 최근의 결과도 또한 음식물 섭취량의 감소를 나타내었다. 따라서 mCPP의 단일 주사는 여성지원자들에서 음식물 섭취량을 감소시키고(A.E.S. Walsh 등, Psychopharmacol., 1994, 116, 120-122), 14 일간의 장기 치료 동안에 비만인 남자와 여자의 체중과 식욕을 감소시켰다(P.A. Sargeant 등, Psychopharmacol., 1997, 113, 309-312). mCPP의 식욕감퇴작용은 5-HT_{2C} 수용체 녹아웃 변종 생쥐들에서는 나타나지 않고(L.H. Tecott 등, Nature, 1995, 374, 542-546), 래트에서는 5-HT_{2C} 수용체 길항제 SB-242084에 의해 길항작용되어진다(G.A. Kennett 등, Neuropharmacol., 1997, 36, 609-620). 따라서, mCPP는 5-HT_{2C} 수용체에 대한 작용 활동에 의해 음식물 섭취량을 감소시키는 것으로 여겨진다. 그러나 mCPP와 TFMPP 양쪽 모두는 5-HT_{2C} 수용체와 높은 친화력을 나타낼지라도 이들은 모두가 비-선택적이며, 다른 5-HT 수용체들에 대해서도 상당한 활성도를 갖는다(G.A. Kennett, Curr. Opin. Invest. Drugs, 1993, 2, 317-362).

항우울제와 불안 완화제로서 유용한 세로토닌성(serotonergic) 제로서의 피라지노[1,2-a]인돌의 제조가 PCT 출원 WO 9612721호에 발표되었다. 이 발명의 화합물들은 세로토닌성 5-HT_{1A} 수용체와 높은 친화력을 가지는 것으로 보고되었다. 치환된 피라지노[1,2-a]인돌은 PCT 출원 WO 9800401호에 발표된 바와 같은 섬유소원(피브리노겐)수용체 길항물질로서의 헤테로사이클릴 0-치환된 알코올아민의 제조 시에 중간물질로서 사용된다. 피라지노[1,2-a]인돌 유도체들은 또한 미국 특허 제5576319호와 WO 제9420497호에 발표된 바와 같은 도파민 D4 수용체 길항물질로서의 3-피페라지노 메틸피롤로[2,3-b] 피리딘의 제조에 있어서도 보고되었다. 1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌과 3-에틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌은 Med. Chem. Res., 1993, 3, 240-248에 발표되었고, 이들의 5-HT_{1A}와 5-HT₂ 결합친화력도 보고되어 있다. 1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌에 대한 5-HT_{1A}와 5HT₂ 결합친화력은 1-페닐피레라진에 대하여 관찰되었던 것과 동일한 것으로 보고되었고, 5-HT_{1A} 수용체들에 대하여 약 10배의 선택성을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 치료용 특히 비만 치료제용으로 사용되는 선택적으로 직접 작용하는 5-HT₂ 수용체 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 치료용 특히, 비만 치료제용으로 사용되는 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체들에 대하여 선택적으로 직접 작용하는 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 치료용 특히 비만 치료제용으로 사용되는 선택적으로 직접 작용하는 5-HT_{2C} 수용체 리간드, 바람직하게는 5-HT_{2C} 수용체 작용 물질들을 제공하는 것이다.

본 발명에 따라서 다음 구조식(I)의 화합물과 이들의 약제학적으로 허용가능한 염들과 부가화합물들 및 프로드러그(prodrugs)들이 제공된다:



여기에서;

R₁~R₃는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되고;

X₁는 N과 C-R₄로부터 선택되고;

X₂는 N과 C-R₅로부터 선택되고;

X₃는 N과 C-R₆로부터 선택되고;

X₄는 N과 C-R₇로부터 선택되고;

R₄, R₅, R₇은 수소, 할로젠, 히드록시, 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알코일, 아릴오일, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시와 카르복시로부터 독립적으로 선택되고;

R₆는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노와 시아노로부터 선택되고;

단, R₄~R₇은 모두가 수소인 것은 아니다.

여기에서 사용된 바의 용어 "알킬"은 치환되거나 또는 비치환된 분기 또는 비분기, 시클릭 또는 비시클릭, 포화 또는 불포화(예, 알케닐 또는 알키닐)하이드로카빌 라디칼을 의미한다. 시클릭인 경우는, 알킬기는 바람직하게는 C₃~C₁₂이고, 더욱 바람직하게는 C₅~C₁₀이며, 아주 바람직하게는 C₅~C₇이다. 비시클릭인 경우는 알킬기는, 바람직하게는 C₁~C₁₀이고, 더욱 바람직하게는 C₁~C₆이며, 더 바람직한 것은 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소-프로필), 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸) 또는 펜틸(n-펜틸과 이소-펜틸을 포함)이고, 더 바람직한것은 메틸이다. 따라서 여기에서 사용된 바의 용어 "알킬"은 알킬(분기 또는 비분기), 치환된 알킬(분기 또는 비분기), 알케닐(분기 또는 비분기), 치환된 알케닐(분기 또는 비분기), 알키닐(분기 또는 비분기), 치환된 알키닐(분기 또는 비분기), 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알키닐과 치환된 시클로알키닐을 포함하는 것이다.

여기에서 사용된 용어 "저급알킬"은 분기 또는 비분기 시클릭 또는 비시클릭, 포화 또는 불포화(예컨데 알케닐 또는 알키닐)하이드로카빌 라디칼을 의미하며, 여기에서 상술한 시클릭 저급 알킬기는 C₅, C₆ 또는 C₇이고, 여기에서 상술한 비시클

릭 저급알킬기는 C_1 , C_2 , C_3 또는 C_4 이고, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소프로필), 또는 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸)로부터 선택된다. 따라서, 여기에서 사용된 용어 "저급알킬"은 저급알킬(분기 또는 비분기), 저급알케닐(분기 또는 비분기), 저급알키닐(분기 또는 비분기), 시클로저급알킬, 시클로저급알케닐, 시클로저급알키닐을 포함하는 것이다.

여기에서 사용된 바의 용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸과 같은 치환되거나 또는 비치환된 카르보시클릭 방향족기 또는 피리딜, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 퀴아졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴과 벤즈이소티아졸릴 같은 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 하나의 헤테로원자를 포함하는 치환된 또는 비-치환된 헤테로아로마틱기를 의미한다.

알킬기와 아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환이 가능한 경우에, 1~3 치환체들, 바람직하게는 1 치환체가 존재할 것이다. 치환체들은 다음 것들을 포함할 수 있다:

다음과 같은 탄소를 포함하는 기들

알킬,

아릴,

아릴알킬 (예, 치환된 페닐과 비치환된 페닐, 치환된 벤질과 비치환된 벤질);

다음과 같은 할로젠 원자와 할로젠을 포함하는 기들

할로알킬 (예, 트리플루오로메틸)

다음과 같은 산소를 포함하는 기들

알코올 (예, 히드록시, 히드록시알킬,

아릴(히드록시)알킬),

에테르 (예, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬,

아릴옥시알킬)

알데히드 (예, 카르복스알데히드),

케톤 (예, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 아릴카보닐,

아릴알킬카보닐, 아릴카보닐알킬)

산 (예, 카르복시, 카르복시알킬)

에스테르와 같은 산 유도체들

(예, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬,

알킬카보닐옥시, 알킬카보닐옥시알킬),

아미드 (예, 아미노카보닐, 모노-또는

디-알킬아미노카보닐, 아미노카보닐 알킬, 모노-

또는 디-알킬 아미노카보닐알킬,

아릴아미노카보닐)

카바메이트 (예, 알콕시카보닐아미노, 아릴옥시카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 모노-또는 디-알킬아미노카보닐 옥시, 아릴아미노카보닐옥시),

우레아 (예, 모노-또는 디-알킬아미노카보닐아미노 또는 아릴아미노카보닐아미노);

다음과 같은 질소를 포함하는 기들

아민 (예, 아미노, 모노-또는 디-알킬아미노,

아미노알킬, 모노-또는 디-알킬아미노알킬),

아지드

니트릴 (예, 시아노, 시아노알킬)

니트로;

다음과 같은 황을 포함하는 기들

티올, 티오에테르, 설펍사이드와 설펍

(예, 알킬티오, 알킬설펍닐, 알킬설펍포닐,

알킬티오알킬, 알킬설펍닐알킬, 알킬설펍포닐알킬, 아릴티오, 아릴설펍닐, 아릴설펍포닐, 아릴티오알킬,

아릴설펍닐알킬, 아릴설펍포닐알킬);

그리고 하나 또는 그 이상의, 바람직하게는 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로 시클릭기들

(예, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴,

피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴,

옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 아지리디닐,

아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐,

이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피라닐, 피로닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피페리딜,

헥사하이드로아제피닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아나프틸, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 옥시인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐,

7-아자인돌릴, 벤조피라닐, 쿠마리닐,

이소쿠마리닐, 퀴놀리닐, 이소-퀴놀리닐,

나프트리디닐, 시놀리닐, 퀴나졸리닐,

피리도피리딜, 벤즈옥사지닐, 퀴옥살리닐,

크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 프탈아지닐과 카볼리닐).

저급알킬기들은 치환 또는 비치환 될 수도 있으며, 바람직한 것은 비치환된 것이다. 치환되는 경우에는 일반적으로 1~3 치환체, 바람직하게는 1 치환체가 존재할 수 있다. 치환체들은 알킬, 아릴과 아릴알킬 이외의 상기의 치환기들을 포함한다.

여기에서 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를, "알코일"은 알킬-CO-를 의미한다. 알콕시 치환기들 또는 알콕시를 포함하는 치환기들은 하나 또는 그 이상의 알킬기로 치환될 수 있다.

여기에서 사용된 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 라디칼을 의미하며, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬 라디칼이고, 더욱 바람직하게는 불소 또는 염소 라디칼이다.

여기에서 사용된 용어 "프로드러그"는 생체내에서 신진대사에 의해 구조식(I)의 화합물로 변화하는, 구조식(I) 화합물의 어떤 약제학적으로 허용가능한 프로드러그를 의미한다.

여기에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 구조식(I) 화합물의 어떤 약제학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 염은 무기산과 유기산들과 염기들을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 비독성 산과 염기로부터 제조될 수 있다. 이러한 산으로는 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트릭산, 에텐설폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히프린산, 브롬산, 염산, 이세티온산, 젖산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 옥살산, 파모익산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 주석산, p-톨루엔설폰산 등을 들 수 있다. 특히 바람직한 것은 푸마르산, 염산, 브롬산, 인산, 숙신산, 황산과 메탄설폰산이다. 허용가능한 염기 염으로는 알칼리금속(예, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속(예, 칼슘, 마그네슘)과 알루미늄염을 들 수 있다.

바람직하게는 R_1 은 수소 또는 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭 저급 알킬이며, 바람직하게는 수소 또는 포화 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭 저급알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이다. 본 발명의 하나의 실시예에서 R_1 은 수소이다.

바람직하게는 R_2 는 수소 또는 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭 저급알킬이며, 바람직하게는 수소 또는 포화 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭 저급알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이고, 더욱 바람직하게는 수소이다.

바람직하게는 R_3 는 수소 또는 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭저급알킬이며, 바람직하게는 수소 또는 포화 $C_1 \sim C_4$ 비시클릭 저급알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이다. 본 발명의 하나의 실시예에서 R_3 는 수소이다.

본 발명의 하나의 실시예에서 R_1 과 R_3 는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 수소와 메틸로부터 선택되고, R_2 는 수소이다. 또 다른 실시예에서, R_1 , R_2 와 R_3 는 수소이다.

바람직하게는 X_1 은 C- R_4 이다.

바람직하게는 X_2 는 C- R_5 이다.

바람직하게는 X_3 는 C- R_6 이다.

바람직하게는 X_4 는 C- R_7 이다.

하나의 실시예에서 $X_1 \sim X_4$ 중의 하나만이 질소이다. 이 실시예에서 바람직하게는 X_1 은 N이고, X_2 는 C- R_5 이고, X_3 는 C- R_6 이며, X_4 는 C- R_7 이다.

R₄, R₅와 R₇는 수소, 할로젠, 히드록시, 알킬(시클로알킬, 할로-알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 아릴알킬을 포함하는), 아릴, 알콕시(아릴알콕시를 포함하는), 아릴옥시, 알코일, 아릴오일, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설폰, 아릴설폰, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시와 카르복시로부터 독립적으로 선택된다.

바람직하게는 R₄는 수소와 할로젠으로부터 선택된다. 바람직하게는 R₄는 수소이다.

바람직하게는 R₅는 수소, 할로젠, 알킬(시클로알킬, 할로-알킬(트리플루오로메틸과 같은)과, 아릴알킬을 포함하는), 아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설폰, 아릴설폰, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노와 시아노로부터 선택된다. 하나의 실시예에서, R₅는 할로젠, 할로알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 알킬티오로부터, 바람직하게는 할로젠과 알킬티오로부터, 더 바람직하게는 할로젠으로부터 선택된다.

R₆는 수소, 할로젠, 알킬(시클로알킬, 할로-알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 아릴알킬을 포함하는), 아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설폰, 아릴설폰, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노와 시아노로부터 선택된다. 한 가지 실시예에서, R₆는 수소, 저급 알킬과 할로젠으로부터, 바람직하게는 수소와 저급 알킬로부터, 보다 바람직하게는 수소로부터 선택된다.

바람직하게는 R₇은 수소와 할로젠으로부터, 더 바람직하게는 할로젠으로부터 선택된다.

하나의 실시예에서, R₅와 R₆는 수소, 염소, 불소, 할로알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 브롬으로부터 독립적으로 선택된다. 이 실시예에서 바람직하게는 최소한 R₅와 R₆중의 하나는, 바람직하게는 R₅는 염소, 불소, 할로알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 브롬으로부터 선택된다.

본 발명의 하나의 실시예에서, R₄~R₇중의 세개는 수소이다. 이 실시예에서, 바람직하게는 최소한 R₄와 R₆는 수소이고, 보다 바람직하게는 최소한 R₄, R₆와 R₇은 수소이다.

R₄, R₆와 R₇이 수소이고, R₅는 수소 이외의 치환기인 하나의 실시예에서, 10a위치에서의 바람직한 입체화학은 R이며, R₃이 알킬인 경우에, 3위치에서 바람직한 입체화학은 S이다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, R₄~R₇중의 두개는 수소이다. 이 실시예에서, 바람직하게는 최소한 R₄는 수소이고, 보다 바람직하게는 R₄와 R₅ 또는 R₄와 R₇ 또는 R₄와 R₆는 수소이고, 가장 바람직하게는 R₄와 R₆은 수소이다.

바람직한 실시예에서 본 발명의 화합물들은 (RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2- α]인돌, (RS) 9-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2- α]인돌, (RS) 7-클로로-8-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2, - α]인돌, (10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2- α]인돌, (RS) 7-브로모-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2, - α]인돌과 (3S, 10aR) 8-클로로-2-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2- α]인돌과 특히 (10aR) 8-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2, - α]인돌과 (3S, 10aR) 8-클로로-2-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2, - α]인돌로부터 선택된다. 하나의 실시예에서, 상기 화합물은 하이드로클로라이드 염의 형태이다.

본 발명의 화합물들은 하나 또는 그 이상의 비대칭성 탄소원자들을 포함할 수 있으므로, 화합물들은 다른 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 화합물들은 예를 들면, 라세미체 또는 광학적으로 활성이 있는 형태일 수 있다. 광학적으로 활성이 있는 형태는 라세미체의 분해 또는 비대칭성 합성에 의해 얻을 수 있다.

본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 치료용의 구조식(I)의 화합물을 제공한다.

구조식(I)의 화합물들은 5HT₂ 수용체 기능과 관련된 장애의 치료(예방치료를 포함하는)에 사용될 수 있다. 이 화합물은 수용체 작용물질 또는 길항물질로서 작용할 수 있다. 바람직하게는 이 화합물들은 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체 기능과 연관된 장애의 치료(예방치료를 포함하는)에 사용될 수 있다. 바람직하게는 이 화합물들은 5-HT_{2C} 수용체 작용물질이 필요한 장애의 치료(예방치료를 포함하는)에 사용될 수 있다.

구조식(I)의 화합물들은 우울증, 불규칙적인 우울증, 양극성장애, 불안장애, 강박관념에 사로잡힌 장애, 사회공포증 또는 공포 상태, 수면장애, 성적기능장애, 정신병, 정신분열증, 편두통과 같은 중추신경장애와, 머리 통증 및 다른 통증과 연관된 다른 신체의 이상, 두개(골)내 압력증가, 간질, 성격장애, 나이에 관련된 행동장애, 치매와 연관된 행동장애, 기질성 정신장애, 유비시절의 정신장애, 폭력성, 나이에 연관된 기억장애, 만성피로증후군, 약과 알코올의 중독, 비만, 이상식욕향진, 신경성 식욕감퇴증, 또는 월경전 긴장, 외상에 의한 중추신경계 손상, 발작, 신경퇴행성 질환 또는 뇌염 또는 뇌막염과 같은 중독성 또는 감염성 CNS 질환들, 혈전증과 같은 심장혈관계 질환, 위장운동의 기능 장애와 같은 위장질환, 요붕증과 수면 무호흡증의 치료와 예방에 사용될 수 있다.

본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 상술한 장애들의 치료용 (예방치료를 포함하는) 약제의 제조에 구조식(I)의 화합물의 사용을 제공한다. 바람직한 실시예에서는 비만의 치료용 (예방치료를 포함하는) 약제의 제조 시에 구조식(I)의 화합물의 사용을 제공한다.

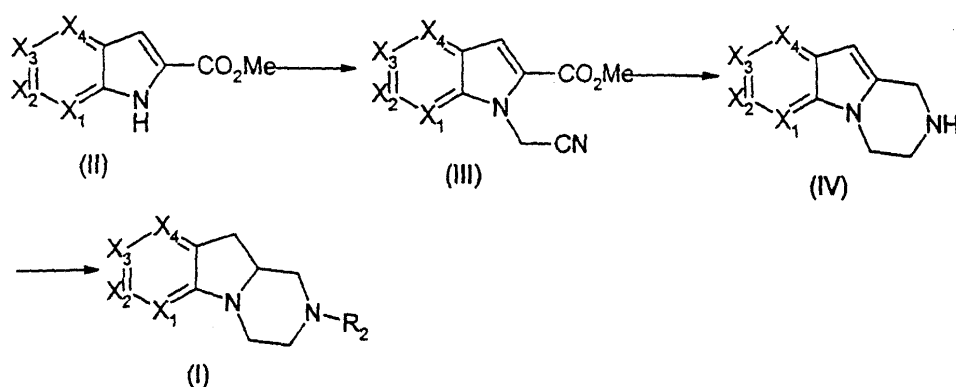
본 발명의 다른 관점에 따르면, 구조식(I)의 화합물의 효과적인 사용량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상술한 장애들로 구성된 군으로부터 선택된 장애 치료방법을 제공한다. 바람직한 실시예에서는 비만증의 치료법(예방치료를 포함하는)을 제공한다.

본 발명의 다른 관점에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 구조식(I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 구조식(I)의 화합물을 조합하는 것을 포함하는 상기 조성물의 제조방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 구조식(I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물들은 반응도에 설명한 것과 같은 전형적인 방법으로 제조될 수 있으며, R₁~R₇과 X₁~X₄는 상기의 정의와 같다.

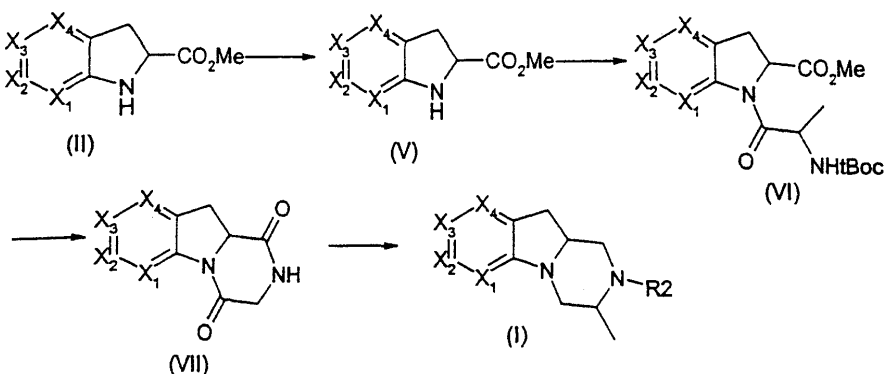
반응도 1



상기의 정의와 같은 X₁~X₄와 R₁=R₂=R₃=H인 구조식 (I)의 화합물은 반응도 1에 나타낸 것과 같이 편리하게 제조된다. 메틸 1-(시아노메틸)-인돌-2-카르복실레이트 (III)는 클로로아세트나이트릴과 같은 시아노메틸화제를 포함하는 디메틸포름아미드와 같은 용매에서 소듐 하이드라이드와 같은 염기로 인돌카르복실레이트(II)를 처리함으로써 제조된, 인돌 카르복실레이트(II)의 소듐 염의 반응을 통해 얻어질 수 있다. 테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌(IV)로의 (III)의 환원은 에테르 같은 적절한 용매에서 리튬 알루미늄 수소화물과 같은 환원제로 처리하여 얻을 수 있다. 구조식 (I)의 화합물은 아세트산과 같은 적당한 용매에서 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제에 의한 테트라하이드로피라지놀[1,2-a]인돌 (IV)의 연속적인 환원반응에 의해 얻어질 수 있다.

상기의 정의와 같은 $X_1 \sim X_4$ 와 $R_1=R_3=H$ 이고 R_2 =저급알킬인 구조식 (I)의 화합물은 소듐트리아세톡시보로하이드라이드, 포름산 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에서 적절한 알데히드 또는 케톤에 의한 환원적 알킬화와 같은 표준 방법에 의해 편리하게 제조된다.

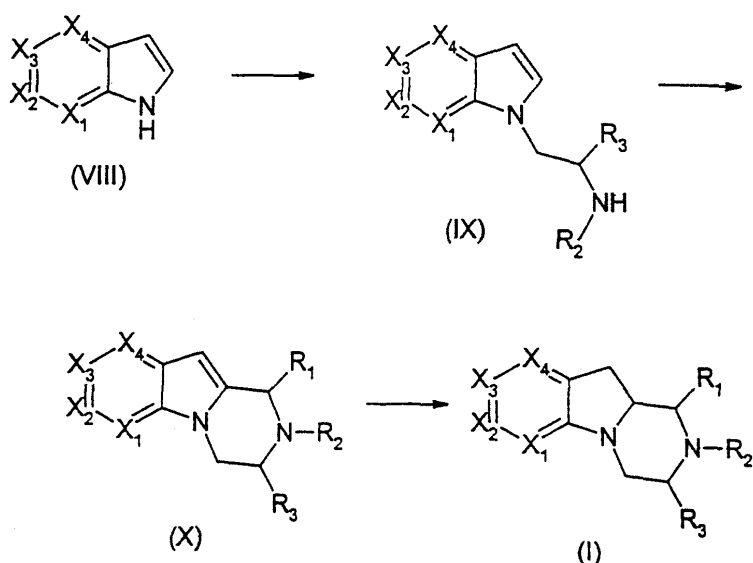
반응도 2



상기의 정의와 같은 $X_1 \sim X_4$ 와 $R_1=R_2=H$ 와 R_3 =메틸인 구조식 (I)의 화합물은 반응도 2에서 나타난 바와 같이 편리하게 제조된다. 디하이드로인돌 카르복실레이트 (V)는 메탄올에서 마그네슘과 같은 환원제에 의한 환원을 통해 인돌 카르복실레이트(II)로부터 얻을 수 있다. 디하이드로인돌 알라닌 에스테르 유도체(VI)는 디클로로메탄과 같은 적절한 용매에서 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)와 같은 커플링제의 존재하에서 BOC-알라닌과 같은 적절하게 보호된 알라닌 유도체에 의한 디하이드로인돌(V)의 처리에 의해 제조될 수 있다. 피라지노[1,2,-a]인돌-1,4-디온 유도체(VII)는 (VI)를 메탄올중의 염화수소와 같은 산으로 처리하고, 그 다음에 메탄올 중의 암모니아와 같은 염기에 의해 연속적으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 그 다음에 구조식 (I)의 화합물들은 THF(테트라하이드로퓨란)과 같은 용매내에서 리튬알루미늄하이드라이드와 같은 적당한 환원제(VII)에 의한 환원에 의해 얻어질 수 있다.

상기의 정의와 같은 $X_1 \sim X_4$ 와 $R_1=R_3=H$ 와 R_2 =저급알킬인 구조식 (I)의 화합물은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 포름산 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에서 적절한 알데히드 또는 케톤에 의한 환원적 알킬화와 같은 표준 방법에 의해 편리하게 제조될 수 있다.

반응도 3



상기의 정의와 같은 $X_1 \sim X_4$ 를 가진 구조식(I)의 화합물들은 반응도 3(상기)에 따라서 편리하게 제조될 수 있다. 인돌-에틸아민(IX)은 상-전이 촉매의 존재하에서 아세트니트릴 또는 디클로로메탄과 같은 용매내에서 소듐하이드로사이드와 같은 염기와 클로로에틸아민을 사용하는 인돌(VIII)의 알킬화반응에 의해 얻어질 수 있다. 테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌(X)은 인돌-에틸아민(IX)을 포름알데히드와 같은 알데하이드로 처리한 다음에 트리플루오로아세트산과 같은 산에 노출시키는 2단계 절차로 제조될 수 있다. 구조식(I)의 화합물은 그 다음에 아세트산과 같은 용매내에서 소듐시아노보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용한 테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌(X)의 환원에 의해 얻어질 수 있다.

R_2 =저급알킬인 구조식(I)의 화합물들은 소듐트리아세톡시보로하이드라이드, 포름산 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에서 알데하이드 또는 케톤에 의한 환원적 알킬화와 같은 표준방법을 사용하여 R_2 =H인 구조식(I)의 화합물로부터 편리하게 제조될 수 있다.

여기에서 언급된 다른 방법들 중 어느 것에서, 치환기 R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 이 요구되는 것과 다른 것이라면, 치환기는 공지된 방법에 의해 원하는 치환기로 전환될 수 있다. 치환기 R_4 , R_5 , R_6 또는 R_7 은 반응이 실시 중인 조건에 대하여 보호가 필요할 수 있다. 이러한 경우에 보호기는 반응이 완결된 후에 제거될 수가 있다.

상술한 방법들은 유리된 염기형태 또는 산부가염으로서의 본 발명의 화합물을 제공하도록 실시될 수 있다. 만일 본 발명의 화합물이 산부가염으로서 얻어지면, 유리된 염기는 산부가염의 용액을 염기화시켜서 얻을 수가 있다. 거꾸로 공정의 생성물이 유리된 염기이면, 산부가염, 특히 약제학적으로 허용가능한 산부가염은 염기성 화합물들로부터 산부가염을 제조하는 전래적 방법에 따라서, 적당한 유기 용매에 유리된 염기를 용해시키고, 산으로 용액을 처리하여 얻을 수 있다.

본 발명의 다른 관점에 따르면, 다음의 (i), (ii) 단계를 포함하는 구조식 (I)의 화합물의 제조방법을 제공한다.

(i) 여기에 설명된 구조식 (X) 화합물을 얻기 위하여, 여기에 설명된 바의 구조식(IX)의 화합물을 알데하이드로 처리한 다음에 산에 노출시키고,

(ii) 구조식 (X)의 화합물을 환원시킨다.

단계 (i)~(ii)를 실시하는데 사용된 시약들은 반응도 3에 상응하는 단계와 관련하여 설명된 것들이다. 본 발명의 이같은 관점의 바람직한 실시예에 있어서, 구조식(IX)의 화합물은 인돌-에틸아민이고, 구조식 (X)의 화합물은 테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌이다.

본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 여기에서 설명된 바의 구조식 (IX)의 화합물을 알데하이드로 처리한 다음에 산에 노출시키는 단계들을 포함하는 구조식 (X)의 화합물의 제조방법을 제공한다. 알데하이드는 포름알데하이드일 수 있다. 산은 트리플루오로아세트산일 수 있다. 바람직한 실시예에 있어서, 구조식(IX)의 화합물은 인돌-에틸아민이고, 구조식(X)의 화합물은 테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌이다.

본 발명의 조성물들은 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체들을 사용하는 전형적인 방법으로 조제될 수 있다. 따라서 본 발명의 활성화합물들은 경구용, 구강용, 비강내용, 비경구(예, 정맥내, 근육내, 또는 피하)경피성투여, 또는 직장투여 또는 흡입제 또는 취입제에 의한 투여용의 적합한 형태로 조제될 수 있다.

경구투여용으로서, 약제학적 조성물들은 결합제(예들 들면, 미리 젤란틴화한 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시 프로필메틸셀룰로오즈);와 충전제(예를 들면, 락토스, 미세결정형 셀룰로오즈 또는 칼슘 포스페이트); 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아린산염, 활석 또는 실리카); 붕해제(예, 감자전분 또는 소듐스타치 글리콜레이트); 또는 습윤제(예, 소듐 라우릴 설페이트)와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제들과 함께 통상의 방법으로 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제들은 당 기술분야에 잘 알려진 방법으로 코팅될 수 있다. 경구투여용 액조제는 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나 또는 이들은 사용전에 다른 적당한 부형제 또는 물과 함께 구성되는 건식제품으로 존재할 수 있다. 이러한 액 조제는 부유제 (예들 들면, 소르비톨 시럽, 메틸셀룰로오즈 또는 수소첨가 식용지방); 유화제 (예를 들면, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 부형제 (예를 들면, 아몬드 기름, 오일성 에스테르 또는 에틸알코올); 및 방부제(메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산)와 같은 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 사용하여 통상의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

구강 투여 조성물용으로는 통상의 방법에 따라 조제된 정제 또는 마름모꼴 정제의 형태를 취할 수 있다.

본 발명의 활성 화합물들은 전형적인 카테테르를 이용하는 기술 또는 주입술을 사용하는 것을 포함하는 주사에 의한 비경구투여용으로 조제될 수 있다. 주사용제제는 첨가되는 방부제와 함께 앰플 또는 다복용 용기와 같은 단위 복용량 형태로 존재가능하다. 조성물들은 현탁액제, 액제 또는 오일성 유화제 또는 수성 부형제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 부유제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제들을 포함할 수 있다.

또는, 활성 성분들은 사용전에 발열원이 없는 살균한 물과 같은 적당한 부형제로 재구성한 분말형태일 수 있다.

본 발명의 활성화합물들은 코코아버터 또는 다른 글리세라이드와같은 전형적인 좌약 염들을 포함하는 좌약 또는 정제 관장제와 같은 직장용 조성물로 조제될 수도 있다.

흡입에 의한 투여 또는 코속으로의 투여용으로는, 본 발명의 활성화합물들은 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 기체와 같은 적절한 추진제의 사용과 가압용기 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 공급법으로 또는 환자에 의한 펌프질 또는 압착되는 펌프 스프레이 용기로부터 용액 또는 현탁액의 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에, 복용량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압된 용기 또는 분무기는 활성화합물의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에의 사용을 위한 캡슐과 카트리지(예들 들면, 젤라틴으로 만들어진)는 본 발명의 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스의 분말 혼합물을 포함하는 것으로 조제될 수 있다.

상술한(예를 들어, 비만) 상태의 치료를 위하여 평균적인 성인에 경구, 비경구, 구강 투여를 위한 본 발명의 활성화합물의 적당한 투여량은 하루에 1~4회 투여될 수 있는 단위 투여량당 활성 성분 0.1~500mg이다

본 발명은 다음의 실시예들을 참조하여 상세히 설명될 것이다. 본 발명은 단지 실시예에 의하여 설명되고, 구체적인 변경들은 본 발명의 범위를 벗어나지 않고도 이룰수 있다는 것을 인식해야 할 것이다.

실시예

분석 절차

1. 세로토닌 수용체들에 결합

세로토닌 수용체들에 대한 구조식(I)의 화합물들의 결합은 표준방법에 의하여 시험관 내에서 결정되었다. 조제물들은 아래에 주어진 분석법에 따라서 조사되었다.

방법(a) : 5-HT_{2C} 수용체에 대한 결합을 위하여, 5-HT_{2C} 수용체들을 [³H]-5-HT의 방사성 동위원소를 사용하여 식별했다. CHO 세포주에서 5-HT_{2C} 수용체에 대한 화합물들의 친화력은 D. Hoyer, G. Engel과 H.O. Kalkman, European J. Pharmacol, 1985, 118, 13-23의 절차에 따라서 결정되었다.

방법(b) : 5-HT_{2B} 수용체에 대한 결합을 위하여, 5-HT_{2B} 수용체들을 [³H]-5-HT의 방사성 동위원소를 사용하여 식별했다. CHO 세포주에서 인간의 5-HT_{2B} 수용체에 대한 화합물들의 친화력은, K. Sahmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, FEBS Lett, 1994, 342, 85-90의 절차에 따라서 결정되었다.

방법(c) : 5-HT_{2A} 수용체에 대한 결합을 위하여, 5-HT_{2A} 수용체들을 [¹²⁵I]-DOI의 방사성 동위원소를 사용하여 식별했다. CHO 세포주에서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 화합물들의 친화력은 D.J.McKenna와 S.J. Peroutka, J. Neurosci., 1989, 9/10, 3482-90의 절차에 따라서 결정되었다.

결정된 실시예 1의 화합물의 활성도는 표 I에서 나타낸다.

[표 1]

화합물	방법(a) K _i (2C)	방법(b) K _i (2B)	방법(c) K _i (2A)
실시예 1	31	32	53

2. 기능성 활성화도

구조식(I)의 화합물들의 기능성 활성화도는 형광이미지판독기(Fluorimetric Imaging Plate reader, FLIPR)를 사용하여 평가되었다.

h5-HT_{2C} 또는 h5-HT_{2A} 수용체 중 어느 것을 발현하는 CHO 세포들을 세고, 융합성 단백을 제공하도록 테스트하기 전 날에 표준형 96 웰 마이크로타이터 플레이트내에 도포하였다. 다음 날 세포들을 약 90분간 95%습도의 CO₂ 인큐베이터내에서 37℃의 DMSO에 용해된 플루론산(Pluronic acid)과 Fluo 3-AM을 포함하는 혈청이 유리된 배양 유지 배지로 배향하므로써 칼슘 민감성 염료인 Fluo 3-AM으로 세포들을 염색했다. 혼입되지 않은 염료는 자동화세포세척기를 사용하여, 전체부피가 100μl/well이 되도록 20mM HEPES와 2.5mM 요소 배출 촉진제(분석용 완충액)를 포함하는 Hanks 평형 염 용액으로 세척을 하여 제거했다.

형광성 측정 동안에 약품(분석용 완충액 50μl에 용해한)을 FLIPR 96웰 플레이트의 각각의 웰에 70μl/초의 속도로 첨가했다. 측정은 1초 간격으로 했으며, 최대의 형광 시그널을 측정하고(약품 첨가 후 약 10~15초), 10μM 5-HT(100%)에 의해 생성된 반응과 비교했다. 반응은 퍼센트 반응(상대적인 효능)으로 표시된다. 투여량 반응 곡선은 Graphpad Prism(Graph Software Inc.)을 사용하여 그렸다.

이렇게 결정된 화합물들의 활성도를 표 2에 나타낸다.

[표 2]

화합물	h5-HT _{2C}		h5-HT _{2A}	
	EC ₅₀ (nM)	상대적인 효능 (%)	EC ₅₀ (nM)	상대적인 효능 (%)
실시예 1	18	91	513	53
실시예 2	162	84	667	88
실시예 3	141	82	1017	49
실시예 4	13	100	244	58
실시예 5	20	93	110	87
실시예 6	174	100	1678	47
실시예 7	161	86	144	67
실시예 8	3	87	100	59
실시예 11	58	92	527	38
실시예 12	22	92	106	74
실시예 13	86	87	176	59

3. 효능

5-HT_{2C} 작용물질의 효능은 특별한 증후군을 일으킬 수 있는 능력에 대해 평가했다.

5-HT_{2C} 증후군은 래트(rats)에서 3 종류의 특별한 행동을 일으킬 수 있는 이들의 능력을 통하여 5-HT_{2C} 작용물질의 생체내 효능을 평가하는 신속한 스크리닝 방법이다. 실험 동물에게 양성 대조군(mCPP)이나 테스트용 화합물 또는 부형제 중 어느 것을 피하투여(s.c) 또는 경구투여(p.o.)로 투여했다. 오픈벤치에서 전형적으로 30, 60 그리고 180분간 동물들을 관찰하고, 증후군의 정도를 증후군을 구성하는 3 종류의 특별한 행동, 즉 바깥쪽으로 벌어진 팔다리, 둥글게 구부러진 자세와 뒤로 비틀거리는 증상의 존재와 그런 증상의 정도에 따라 0~3 스케일로 2분간에 걸쳐서 평가한다. 데이터는 적절한 포스트-hoc(post-hoc) 테스트에 수반된 변이의 Kruskal-Wallis 분석을 사용하여 분석된다. 모든 통계적 분석은 엑셀 버전 7.0 (Microsoft Corp.)과 스태티스τικά 버전 5.0(Stasoft, Inc.)을 사용하여 실시하였다.

이와 같이 결정된 실시예 1의 활성도는 1mg/kg s.c.를 투여한 후에 화합물은 최소한 180분동안 상당한 약물학적 효능을 유지함을 나타내었다.

4. 급식(feeding)행동의 조절

구조식(I)의 화합물의 생체 내 활성도는 다음과 같이 음식물이 결핍된 동물들에서 음식물 소비량을 평가함으로써 급식 행동을 조절할 수 있는 능력에 대해 평가했다. 테스트 화합물들은 다음의 급성 투여로 평가된다. 각각의 연구는 시험 대상간 (between subjects) 디자인(전형적으로 n=8)을 이용하여, 부형제와 양성 대조군(positive control)의 테스트용 약제의 투여량 효과를 비교한다.

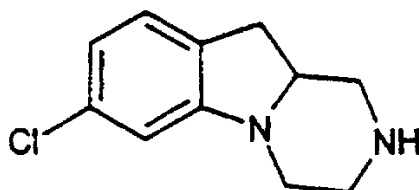
식욕을 감퇴시키는 약제인 d-펜플루라민은 보통은 양성 대조군으로서 사용한다. 약제의 투여 루우트, 약제 부피와 주사-테스트-간격은 사용되는 화합물들에 의존한다. 분말로 된 응유효소음식(chow)과 물을 1:2 비율로 첨가하고 혼합하여 잘 섞인 밀도로 만든 맛좋은 웨트매쉬(wet mash)를 매일 60분동안 120ml 유리병에 준비한다. 섭취량은 각각의 기간 (session) 전후에 무게를 달아 측정한다. 모든 홀린 것들을 모으는 데에 주의를 요한다. 실험용 동물들을 10일동안 웨트매쉬 식사에 길들이도록 한다. 투약 후에 동물들이 웨트매쉬를 소비하게 한다. 음식물 소비량은 미리 결정된 시간 포인트(전형적으로 투약후 1, 2와 4시간)에서 평가된다. 음식물 섭취 데이터는 시험 대상간 요인으로서의 약물에 따른 변수의 일방적 분석(ANOVA)으로 처리하였다. 중요한 주 효과는 치료방법(들)이 대조군 치료방법과 상당히 다르다는 것을 평가하기 위하여 Dunnett's 테스트를 실행하여 확인한다.

모든 통계학적 분석들은 Statistica Software, Version 5.0(Statsoft Inc.)와 Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp.)를 사용하여 실시되었다.

이와 같이 결정된 실시예 1의 활성도는 1mg/ug s.c.를 투여 후 화합물이 3시간 동안 상당한 식연하증(Hypophagia)을 유지함을 보여준다.

합성 실시예

실시예 1 : (RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2,-a]인돌 하이드로클로라이드



메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-인돌-2-카르복실레이트

주위 온도에서 아르곤 하에서 DMF(80ml) 중의 메틸 6-클로로인돌-2-카르복실레이트 (9.8g, 46.7mmol)(D. Knittel, Synthesis, 1985, 2, 186-188)의 교반된 용액에 10분간에 걸쳐서 소듐하이드라이드(60%, 2.80g, 70mmol)를 일부분씩 첨가했다. 30분 후에 클로로아세트니트릴 (5.9ml, 93.2mmol)을 적하하고, 여기서 얻은 혼합물을 75°C로(욕조 온도) 45분 동안 가열한 후 냉각시켰다. 반응혼합물을 얼음(500ml)에 붓고, 고체생성물을 여과하여, 빙-냉수(100ml)로 세척하고, 환류용 에탄올 (150ml)로 처리했다. 주위 온도로 냉각시킨 후에, 얼음 속에서 냉각시키고, 고체생성물을 여과제거하여 빙-

냉에탄올로(50ml) 세척하여, 연회색고체의 표제 화합물(9.49g, 82%)을 얻었다: mp 177~178°C; IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹; 3094, 2955, 2925, 2854, 1713, 1613, 1568, 1527, 1519, 1448, 1421, 1398, 1378, 1336, 1306, 1260, 1150, 1108, 1060, 943, 908, 834, 802, 761, 737, 682, 618, 597, 518과 478; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆), 3.95 (3H,s), 5.56 (2H,s), 7.22(1H,dd,J8.5,2Hz), 7.34(1H,d,J1Hz), 7.43(1H,br s)와 7.62(1H,d,J8.5Hz).

7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 푸말레이트

14°C 아르곤 분위기 하에서 무수에테르(150ml)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(95%; 1.18g, 29.5mmol)의 교반된 현탁액에 20분에 걸쳐서 메틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-인돌-2-카르복실레이트(2.95g, 11.9mmol)를 일부분씩 첨가하고, 내부온도가 25°C로 또는 그 이하로 머물도록 했다. 첨가 완료후에, 혼합물을 18시간동안 환류하에 가열한 후에 냉각시켰다. 물(1.18ml)을 조심스럽게 첨가한 다음에 15% 수성 소듐하이드록사이드(1.18ml)를 첨가한 후 물(3.5ml)을 첨가했다. 30분간 교반한 후에 황산마그네슘을 첨가하고, 구조토를 통해 혼합물을 여과하고 에테르(50ml)로 세척했다. 용매를 진공 제거하고 찌꺼기를 플래쉬 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올(9:1)]로 정제하여, 연황색 고체인 유리된 염기 상태의 표제화합물(1.38g, 56%)을 얻었다: NMR δ_{H} (400MHz, CDCl₃)1.64 (1H,br s), 3.35(2H,t,J5.5Hz), 3.96 (2H,t,J5.5Hz), 4.19(2H,d,J1.0Hz), 6.16(1H,d,J1.0Hz), 7.04~7.08(1H,m), 7.23~7.26(1H,m)과 7.43(1H,d,J8.5Hz).

2-프로판올(4ml)중의 유리된 염기(130mg, 0.63mmol)시료에 푸마르산(110mg, 0.95mmol)을 첨가하고 혼합물을 1분간 가열 환류했다. 결과로 생성된 현탁액을 주위온도로 냉각시키고 얼음속에서 냉각시켰다. 고체를 여과하고 빙-냉의 2-프로판올(3ml)로 세척하여, 연황색의 고체인 표제의 화합물(184mg, 90%)을 얻었다: mp 202.5°C(dec.); NMR δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆)3.26(2H,t,J5.5Hz), 4.01(2H,t,J5.5), 4.12(2H,s), 7.01(1H,dd,J8.0,2.0Hz)와 7.45~7.49(2H,m); 분석치: C, 55.90; H, 4.72; N, 8.58%. C₁₅H₁₅ClN₂O₄ 이론치: C, 55.82; H, 4.68; N, 8.68%.

(RS)7-클로로-,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2,-a]인돌

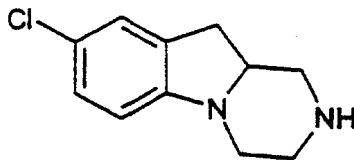
10°C 아르곤 분위기하에서 아세트산(40ml)중의 7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2,-a]인돌(1.185g, 5.73mmol)의 교반된 용액에 5분간에 걸쳐서 소듐 시아노보로하이드라이드(1.19g, 18.94mmol)를 일부분씩 첨가했다. 여기서 얻은 혼합물을 주변 온도로 가열하여 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(200ml)에 붓고, 5분간에 걸쳐서 수산화암모늄(60ml)을 주의하여 첨가하고, 냉각시키면서 염기화했다 (ph 8~9). 염기화된 혼합물을 클로로포름 (3 × 200mL)으로 추출하고, 수집된 유기 추출물을 소금물(200ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 [SiO₂;에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄 (90:8:2)], 무색오일의 표제 화합물(768mg, 64%)을 얻었다: NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 1.60(1H,br s), 2.50(1H,ddd,J15.1,9.0,1.0Hz), 2.74(1H,dd,J11.5,10.5Hz), 2.79~2.99(4H,m), 3.04(1H,dd,J11.5,3.5Hz), 3.42~3.52(2H,m), 6.37(1H,d,J2.0Hz), 6.57(1H,dd,J7.5,2.0Hz)와 6.92~6.96(1H,m).

(RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2,-a]인돌 하이드로클로라이드

아세톤(4ml)중의 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2,-a]인돌 (747mg, 3.58mmol)의 용액에 HCl의 에테르성 용액(1M; 10.75mL, 10.75mmol)을 첨가한 다음에 에테르(4ml)를 첨가했다. 여기서 얻은 고체를 여과하고 빙-냉 에테르(10ml)로 세척하여 백색 고체인 생성물(850mg, 97%)을 얻었다: m.p. 235°C(dec); NMR δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆)2.59(1H,dd,J15.5,7.0Hz), 2.83(1H,t,J12Hz), 2.86~2.95(1H,m), 3.01(1H,dd,J15.5,8.0Hz), 3.15~3.36(4H,m), 3.80~3.90(2H,br s), 6.65(1H,dd,J7.5,2Hz), 6.70(1H,d,J2Hz), 7.08(1H,d,J7.5Hz)와 9.45(2H,br s); 분석치: C, 53.88; H, 5.90; N, 11.26%. C₁₁H₁₄Cl₂N₂ 이론치: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

실시에 1의 화합물은 또한 8-클로로-1,2,3,4,4a-5-헥사하이드로피라지노 [1,2,-a]인돌 하이드로클로라이드로서 설명될 수 있다.

실시에 2: (RS) 8-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드



에틸 5-클로로-1-(시아노메틸)인돌-2-카르복실레이트

이 화합물은 Rajur, Sharanabasava B. 등(Indian J. Chem., Sect. B, (1989), 28B(12), 1065-8)에 의해 설명된 절차에 따라서 제조되었다.

8-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

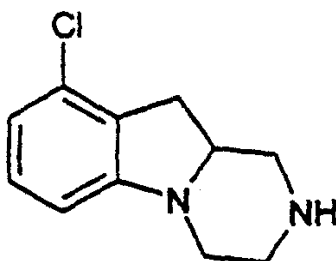
이 화합물은 아래에 설명된 변형으로 Rajur Sharmabasava B. 등(Indian J. Chem., Sect. B (1989), 28B(12), 1065-8)에 의해 설명된 절차에 따라서 제조되었다:

주위 온도의 아르곤 분위기 하에서 무수에테르(40ml)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (95%, 915mg, 22.91mmol)의 교반 현탁액을 무수에테르(110ml, 그후 90ml 행균) 중의 에틸 5-클로로-1-(시아노메틸)인돌-2-카르복실레이트(3.0g, 11.4mmol)의 슬러리를 내부 온도 30℃ 이하로 유지하면서 30분간에 걸쳐서 첨가했다. 결과적으로 생성된 혼합물을 5시간 동안 가열환류한 후에 주위온도로 식혔다. 물(0.91ml)을 조심스럽게 첨가한 다음에 15% 수성 가성소다용액(0.91ml), 물(2.75ml)와 황산마그네슘을 첨가했다. 반응혼합물을 여과하고, 필터-케이크를 클로로포름-메탄올(9:1)로 세척하고, 여과액을 진공농축시켜, 회색 오일인 원료 생성물을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-암모니아 (9:1:0 → 92:7:1 → 90:10:5)]로 정제하여 무색 오일을 얻었다. 아세톤(1.5ml) 중의 상술한 오일(433mg, 2.1mmol) 용액에 에테르성 HCl(1M : 6.3ml, 6.3mmol)을 첨가한 다음에 에테르(1.5ml)를 첨가했다. 결과로 얻은 현탁액을 여과하고 에테르로 세척하여 백색고체인 표제의 화합물(486mg, 95%)을 얻었다: mp 275℃(dec.); 분석치: C, 54.17; H, 5.01; N, 11.39%. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$ 이론치: C, 54.34; H, 4.97; N, 11.52%.

(RS) 8-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

10℃ 아르곤 분위기 하에서 아세트산(20ml)중의 8-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 (600mg, 2.90mmol)의 교반 용액에 소듐시아노보로하이드라이드(608mg, 9.68mmol)를 첨가하고, 결과로 생긴 혼합물을 주위온도로 데웠다. 16시간후에, 물(100ml)을 첨가한 다음에 수산화암모늄용액을 조심스럽게 첨가했다(pH8로). 이 혼합물을 클로로포름($3 \times 50\text{ml}$)으로 추출하고 수집된 추출물들을 소금물(50ml)로 세척, 건조 (황산마그네슘), 증발시켜 노랑색 오일인 원료 생성물을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(92:7:1)]로 정제하여 연노랑색오일(420mg, 69%)을 얻었다. 아세톤 (3ml)중의 상기의 오일(371mg, 1.78mmol)의 용액에 에테르성 HCl(1M; 5.3ml, 5.3mmol)을 첨가하고 이어서 에테르(3ml)를 첨가했다. 결과적으로 얻은 고체를 여과하여 모으고, 에테르로 세척하여, 백색고체인 표제 화합물(393mg, 90%)을 얻었다: mp 258~262℃(dec.); 분석치 C, 53.80; H, 5.77; N, 11.33%. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$ 이론치: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

실시예3 : (RS) 9-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드



에틸 4-클로로인돌-2-카르복실레이트

포타슘 tert-부톡사이드(11.22g, 0.1mmol)를 주위 온도의 아르곤 분위기하에서 교반된 에탄올(25ml) 용액에 일부분씩 첨가했다. 결과적으로 얻은 점성 용액이 충분히 냉각되었을 때 에테르(300ml)를 첨가한 다음에 이어서 디에틸옥살레이트(13.6ml, 0.1mol)를 첨가했다. 10분 후에, 2-클로로-6-니트로톨루엔(17.16g, 0.1mol)을 첨가하였더니, 노랑색 용액이 진한 적색으로 되었다. 반응 혼합물을 코니컬 플라스크에 옮기고, 마개를 닫고, 주위온도로 4시간동안 방치한 후에 냉장고로 옮겨 65시간동안 두었다. 여과로 모여진 고체를 여과액이 무색이 될 때까지 에테르로 세척하고 15분동안 흡수 건조시켰다. 분리된 생성물(22.61g, 73%)은 더 정제없이 사용되었다.

아세트산(250ml)중의 상기 고체(11.2g, 36.2mmol)의 용액에 철가루(7.08g, 127mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃로 가열했다(외부온도). 외부온도가 90℃에 도달하므로써, 발열이 분명해지고 내부온도도 100℃에 도달하게 된다. 혼합물은 연갈색 현탁액으로되고, 15분 후에 발열은 감퇴한다.

90℃로 3시간 더 처리 후에 반응물을 45℃로 식히고, 그 후에 빙수(500ml)에 부었다. 혼합물을 에테르(3×400ml)로 추출하고 수집된 추출물들은 포화 수성 소듐 비카보네이트 용액(거품이 없어질때까지 반복했다), 물(400ml)과 1N HCl(2×300ml)로 세척했다. 유기추출물을 건조시키고(황산마그네슘), 용매를 진공 제거시켜, 노랑-오렌지색 오일인 원료 생성물을 얻었다(5.38g). 이 물질을 디클로로메탄에 용해시키고 실리카의 짧은 플러그에 통과시켰다. 용매를 제거하여, 연-황색고체인 표제의 화합물(4.38g, 54%)을 얻었다: IR $\nu_{\max}$ (Nujol/cm⁻¹) 3314, 2988, 2957, 2925, 2855, 1690, 1618, 1568, 1525, 1439, 1382, 1339, 1290, 1255, 1210, 1188, 1144, 1127, 1024, 977, 946, 822, 765, 674, 642, 598, 522와 517; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 1.43(3H,t,J7Hz), 4.44(2H,q,J7Hz), 7.16(1H,dd,J7.5,1Hz), 7.23(1H,t,J7.5Hz), 7.32(1H,dd,J4.5,1Hz), 7.33(1H,d,J7Hz).

에틸 4-클로로-1-(시아노메틸)인돌-2-카르복실레이트

주위 온도의 아르곤 분위기하에서 DMF(60ml)중의 에틸 4-클로로인돌(6.57g, 29.4mmol)의 교반된 용액에 10분간에 걸쳐서 소듐 하이드라이드(60%; 1.76g, 44mmol)를 일부분씩 첨가했다. 30분 후에 DMF(10ml)중의 클로로아세트나이트릴 용액(3.7ml, 58.5mmol)을 첨가하고, 혼합물을 가열하여 외부온도가 75℃로 되게했다. 45분후에, 반응을 주위온도로 식히고, 얼음(300ml)에 부었다. 얼음이 녹았을 때, 여기서 얻은 현탁액을 여과하고, 조생의 고체를 물로써 세척, 흡수, 건조시켰다. 재결정시켜(에탄올 100ml 환류하) 회색결정성 고체인 표제의 화합물(6.17g, 80%)을 얻었다: mp 143~144℃; 분석치 C, 59.47; H, 4.19; N, 10.65%. C₁₃H₁₁ClN₂O₂ 이론치: C, 59.44; H, 4.22; N, 10.66%.

9-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

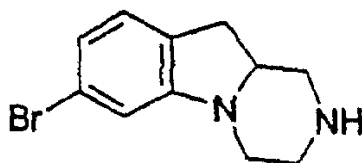
주위 온도의 아르곤 분위기하에서 무수에테르(200ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(95%, 1.52g, 38.1mmol)의 교반된 현탁액에 내부 온도를 25℃ 이하로 유지하면서 30분에 걸쳐 에틸 4-클로로-1-(시아노메틸)인돌-2-카르복실레이트(4.0g, 15.2mmol)를 일부분씩 첨가했다. 결과로 얻은 혼합물을 16시간동안 가열환류시킨후에, 주위 온도로 식혔다. 물(1.5ml)을 조심스럽게 첨가하고, 이어서 15% 수성 수산화나트륨용액(1.5ml), 물(4.5ml)과 황산마그네슘을 첨가했다. 반응 혼합물을 세라이트를 통해 여과하고, 필터-케이크를 에테르로 세척, 용매를 진공제거시켜 원료 생성물을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(9:1:0 → 90:8:2)]로 정제하여 연황색 고체를 얻었다(1.377g, 44%). 아세톤(0.5ml)중의 상기 고체(150mg, 0.73mmol)의 용액에 에테르성 HCl(1M; 1.5ml, 1.5mmol)을 첨가하고, 이어서 에테르(0.5ml)를 첨가했다. 결과로 생성된 현탁액을 여과하고 에테르로 세척하여, 연황색고체인 표제의 화합물(162mg, 92%)을 얻었다: m.p. 275℃(dec); 분석치 C, 54.37; H, 5.04; N, 11.40%. C₁₁H₁₁ClN₂·HCl 이론치: C, 54.34; H, 4.97; N, 11.52%.

(RS) 9-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2,-a]인돌 하이드로 클로라이드

10℃ 아르곤 분위기하에서 아세트산(40ml) 중의 9-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 (1.186g, 5.74mmol)의 교반된 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(1.19g, 18.9mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온했다. 16시간후에 물에(200ml) 붓고, 수산화암모늄을 첨가했다(pH8까지). 여기서 얻은 혼합물을 클로로포름(3×75ml)으로 추출하고, 수집된 추출물을 소금물(75ml)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 연황색오일인 원료 생성물을 얻었다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피[SiO₂; 에틸아세테이트-에탄올-수산화암모늄 (92:7:1)]로 정제하여 무색오일

(650mg, 54%)을 얻었다. 아세톤(3ml) 중의 상기 오일(650mg, 3.11mmol)용액에 에테르성 HCl (1M; 9.3ml, 9.3mmol)을 첨가하고, 이어서 에테르(3ml)를 첨가했다. 결과물인 현탁액을 여과하고 에테르로 세척하여 백색고체인 표제의 화합물(738mg, 97%): m.p. 265~269℃(dec); 분석치: C, 53.64; H, 5.73; N, 11.42%을 얻었다. C₁₁H₁₃ClN₂HCl 이론치: C, 53.89; H, 5.76; N, 11.42%.

실시예 4 : (RS) 7-브로모-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드



에틸 4-브로모-2-니트로페닐아세테이트, 포타슘염

실온에서 교반된 에탄올(25ml)용액에 포타슘-t-부톡사이드(11.2g, 100mmol)를 한번에 첨가했다(열 방출). 그 후 용액을 에테르(300ml)로 희석시키고 디에틸옥살레이트(13.6ml, 100mmol)를 한번에 첨가했다. 반응물을 실온에서 10분간 교반시킨 후에, 4-브로모-2-니트로톨루엔(21.6g, 100mmol)을 한번에 첨가했다. 다음에 반응물을 가열 환류시키고 3시간동안 교반했다. 실온으로 식힌 후에 혼합물을 4℃로 식히고, 18시간동안 방치하고, 여과했다. 필터-케이크를 에테르(2×150ml)로 세척, 건조시켜 적색 고체인 생성물(21.4g, 68%)을 얻었다: IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 3408, 2925, 2855, 1732, 1675, 1649, 1594, 1560, 1512, 1465, 1378, 1366, 1347, 1240, 1208, 1148, 1110, 1088, 931, 899, 878, 831, 804, 775, 761과 683; NMR δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 9.36(1H,d, J9Hz), 7.90(1H,d, J2.4Hz), 7.32(1H,dd, J9Hz, 2.4Hz), 6.56(1H,s), 4.06(2H,1, J7Hz), 3.36(1H,br.s,OH), 1.22(3H,t, J7Hz).

에틸 6-브로모인돌-2-카르복실레이트

철분말(5.34g, 95mmol)을 아르곤 분위기하의 실온에서 아세트산(100ml)중의 에틸 4-브로모-2-니트로페닐 아세테이트, 포타슘염(10g, ~32mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 반응물을 90℃로 가열하고, 45분간 교반했다. 실온으로 식힌 후에, 혼합물을 포화 소듐 수소탄산염용액(~200ml)에 붓고, 셀라이트로 여과하여 에틸아세테이트(300ml)로 세척했다. 여과액을 에틸아세테이트(2×200ml)로 추출하고, 수집된 추출물을 건조(황산나트륨), 여과, 진공농축시켜 원료 생성물을 얻었다. 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-헵탄(5:1)→에틸아세테이트]로 정제하여 황색 고체인 생성물(4.6g, 54%)을 얻었다: IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 3318, 2925, 2855, 1880, 1694, 1618, 1569, 1523, 1486, 1462, 1423, 1375, 1349, 1317, 1239, 1221, 1205, 1120, 1105, 1047, 1023, 975, 942, 911, 868, 852, 822, 792, 766, 735, 658, 590, 583과 548; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 9.0(1H,br.s), 7.59(1H,s), 7.53(1H,d, J8.5Hz), 7.24(1H,dd, J8.5, 1.6Hz), 7.18(1H,d, J1.6Hz), 4.39(2H,q, J7Hz), 1.40(3H,t, J7Hz).

에틸-6-브로모-1-(시아노메틸)인돌-2-카르복실레이트

0℃ 아르곤 분위기 하에서 DMF(20ml) 중의 에틸 6-브로모인돌-2-카르복실레이트(4.4g, 16.4mmol)용액을 소듐하이드라이드의 교반된 용액(60%, 1.0g, 25mmol)에 2~3분에 걸쳐서 방울방울로 첨가했다. 반응물을 0℃에서 45분간 교반한 후에 클로로아세트니트릴(2.1ml, 33mmol)을 한번에 첨가했다. 다음에 반응물을 75℃로 가열하고, 1시간동안 교반했다. 실온으로 냉각 후에 혼합물을 물(150ml)에 붓고 에틸아세테이트(3×75ml)로 추출했다. 수집된 유기 추출물을 소금물(75ml)로 세척하고, 건조(황산마그네슘)하여, 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 생성물을 얻었다. 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(SiO₂; 에틸아세테이트) 황색고체인 생성물을 얻었다(4.8g, 95%). IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 3320, 3089, 2925, 2855, 1898, 1705, 1609, 1530, 1521, 1470, 1449, 1427, 1400, 1394, 1377, 1367, 1336, 1308, 1265, 1205, 1151, 1134, 1108, 1054, 1027, 993, 950, 900, 873, 841, 832, 802, 792, 762, 736, 663, 615와 589; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 7.61(1H,s), 7.57(1H,d, J8.5Hz), 7.37(1H,d, J1.5Hz), 7.35(1H,dd, J8.5Hz, 1.5Hz), 5.57(2H,s), 4.45(2H,q, J7.2Hz), 1.42(3H,t, J7.2Hz)

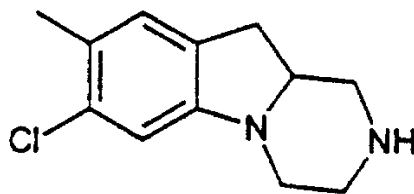
7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌

에틸-6-브로모-1-시아노메틸인돌-2-카르복실레이트(3.1g, 10mmol)를 아르곤 분위기하의 실온에서 에테르(100ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드의 교반된 용액에(0.95g, 25mmol) 2~3분에 걸쳐서 일부분씩 첨가했다. 다음에 반응물을 가열환류시키고, 18시간동안 교반했다. 실온으로 냉각 후에 혼합물을 교반되고 포화된 수성 포타슘 소듐타트레이트용액(300ml)에 서서히 부었다. 혼합물을 10분동안 교반하고, 에틸아세테이트(200ml)를 첨가했다. 다음에 혼합물을 셀라이트로 여과하고 에틸아세테이트(2×150 ml)로 추출했다. 수집된 유기 추출물은 소금물(150ml)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; 메탄올-에틸아세테이트-수산화암모늄(1:9:0) $\rightarrow$ (9:90:1))로 정제하여 황색오일인 생성물(1.1g, 44%)을 얻었다. IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3310, 2925, 2855, 2725, 1886, 1666, 1604, 1563, 1535, 1458, 1411, 1378, 1366, 1340, 1321, 1301, 1278, 1242, 1217, 1201, 1169, 1139, 1128, 1114, 1048, 1000, 945, 924, 876, 844, 835, 812, 792, 751, 730, 699, 648, 619, 590, 562, 523과 490. NMR δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.42(1H,m), 7.39(1H,d,J8.7Hz), 7.19(1H,dd,J8.7Hz,2Hz), 6.17(1H,m), 4.20(2H,d,J0.8Hz), 3.97(2H,t,J5.8Hz), 3.35(2H,t,J5.8Hz), 1.63(1H,br.s).

(RS) 7-브로모-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 0.85g, 13mmol)를 아르곤 분위기하의 10℃에서 아세트산(25ml) 중의 8-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 (1.0g, 4mmol)의 교반된 용액에 2분간에 걸쳐서 일부분씩 첨가했다. 반응물을 0℃에서 20분간 교반한 후에 실온으로 가온하고 18시간동안 교반했다. 다음에 혼합물을 조심스럽게 포화 수성 소듐 비카보네이트 용액(~250ml)과 에틸아세테이트(100ml)에 부었다. 수성층과 유기층을 분리하고 수성 층을 에틸아세테이트(3×100 ml)로 추출했다. 수집된 유기추출물을 소금물(1×100 ml)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:8:2))로 정제하여 무색 오일 (0.82g, 79%)을 얻었다. 이 오일을(0.82g) 에테르(10ml)에 용해하고, 에테르성 HCl 용액 (1.0M, 7ml)을 첨가했다. 용매를 진공하에서 제거시키고, 고체를 에테르로 정제처리하여, 백색고체(0.72g, 61%)인 생성물을 얻었다. mp 243~245℃. 분석치: C, 45.44; H, 4.93; N,9.57%. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2 \cdot \text{HCl}$ 이론치: C, 45.62; H,4.87; N, 9.67%. IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3180, 3112, 3044, 2925, 2854, 2700, 2605, 2499, 2452, 1720, 1607, 1591, 1486, 1458, 1401, 1389, 1377, 1360, 1341, 1323, 1306, 1290, 1269, 1222, 1198, 1174, 1126, 1100, 1072, 1059, 1020, 987, 938, 930, 915, 888, 866, 839, 804, 776, 750, 722, 645와 592. NMR δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.52(2H,br.s), 7.04(1H,d,J7.5Hz), 6.84(1H,d,J1.7Hz), 6.79(1H,d,J7.5Hz), 3.83~3.91(2H,m), 3.81~3.34(3H,m), 2.81~3.05(3H,m), 2.56~2.62(1H,m).

실시예 5 : (RS) 7-클로로-8-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 푸마레이트



5-니트로-2,4-자일리딘

진한 질산(33g)을 <15℃에서 진한 황산(400g)중의 n-자일리딘(40g, 0.33mmol)의 교반된 용액에 3시간에 걸쳐서 방울방울 첨가했다. 첨가가 끝난 후, 반응물을 15℃에서 교반한 후에, 얼음(600ml)에 붓고, 30분간 교반하고 여과했다. 황색 필터-케이크를 포화 수성 소듐 수소탄산염용액(500ml)으로 중화시키고, 에틸아세테이트(3×200 ml)로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 건조(황산마그네슘), 여과하고 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 고체를 얻었다. 이 고체를 재결정화시켜 (에탄올-물) 오렌지색 고체인 생성물(39g, 71%, 20%디-니트로를 포함)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3469, 3386,

3239, 2956, 2925, 2855, 1719, 1636, 1514, 1461, 1377, 1339, 1297, 1273, 1222, 1170, 1034, 992, 885, 870, 849, 805, 758, 745, 723, 640, 607과 571; NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 7.15(1H,s), 6.87(1H,s), 4.99(2H,br.s), 2.21(3H,s), 1.97(3H,s).

4-클로로-6-니트로-m-자일렌

물(20ml) 중의 소듐나이트라이트 (7.2g, 0.1mol) 용액을 <5℃에서 진한 염산(300ml)중의 5-니트로-2,4-자일리딘 (16.6g, 0.1mol)의 교반된 현탁액에 45분에 걸쳐서 방울방울 첨가했다. 완전한 첨가 후에 반응물을 <5℃에서 1시간 동안 교반시킨 후에 진한 염산(50ml)중의 염화제1구리(16.0g, 0.16mol)의 용액을 <5℃에서 20분간에 걸쳐서 방울방울 첨가했다(주의: 처음에는 거품 발생). 그 후에 반응을 0℃로부터 실온으로 가온하고 18시간동안 교반했다. 그 후에 혼합물을 물 (1l)에 주의하여 붓고, 에틸아세테이트(3×300ml)로 추출했다. 수집된 유기추출물을 건조(황산마그네슘), 여과하고 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(SiO_2 ; 헵탄) 황색오일인 생성물(8.8g, 47%)을 얻었다: IR ν_{max} (Film)/ cm^{-1} 3103, 2985, 2935, 2863, 2744, 2432, 1610, 1572, 1518, 1480, 1454, 1384, 1346, 1286, 1266, 1244, 1197, 1166, 1157, 1107, 1036, 982, 894, 842, 759, 746, 725, 704, 646과 602; NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 8.01(1H,s), 7.20(1H,s), 2.56(3H,s), 2.41(3H,s).

에틸 4-클로로-3-메틸-2-니트로페닐아세테이트, 포타슘염

아르곤 분위기하의 0℃에서 교반된 에탄올(10ml) 용액에 포타슘 t-부톡사이드 (5.3g, 47mmol)를 한번에 첨가했다. 혼합물을 에테르(140ml)로 희석하고, 디에틸 옥살레이트(6.5ml, 47mmol)를 한번에 첨가했다. 2분 후에 4-클로로-6-니트로-m-자일렌(8.8g, 47mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 실온에서 40시간동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 필터케이크를 에테르로 세척, 건조시켜 얻어진 적색 고체인 원료 생성물(6.5g)은 즉시 사용되었다.

에틸 6-클로로-5-메틸인돌-2-카르복실레이트

철가루(3.34g, 60mmol)를 아르곤 분위기하의 실온에서 아세트산(60ml)중의 에틸 4-클로로-3-메틸-2-니트로페닐아세테이트, 포타슘염(6.5g, 20mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 다음에 반응물을 90℃로 가열하고 1시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각 후에 혼합물을 고체의 소듐 탄화수소(10g)와 에틸아세테이트(200ml)를 포함하는 포화 수성 소듐 탄화수소(200ml)에 조심스럽게 부었다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 수성층과 유기층을 분리했다. 수성층을 에틸아세테이트(2×200ml)로 추출하고, 수집된 유기 추출물을 소금물(1×200ml)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 진공하에서 용매를 제거시켜 원료 고체를 얻었다. 이 고체를 황산나트륨(10g)에 흡착시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-헵탄(1:5) → (1:0)]로 정제하여 황색고체인 생성물을 얻었다(1.6g, 14%, 2단계에 걸쳐서). IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3319, 2925, 2855, 1683, 1623, 1570, 1530, 1555, 1418, 1368, 1339, 1330, 1280, 1241, 1158, 1120, 1107, 1021, 996, 976, 885, 855, 828, 773, 736, 664, 580, 574, 514와 489; NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 8.82(1H,br.s) 7.52(1H,s) 7.44(1H,s), 7.12(1H,m), 4.39(2H,q,J7.1Hz), 2.45(3H,s), 1.40(3H,t,J7.1Hz).

에틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-5-메틸인돌-2-카르복실레이트

DMF(30ml)중의 에틸 6-클로로-5-메틸인돌-2-카르복실레이트(1.5g, 6.3mmol)의 용액을 아르곤 분위기하의 실온에서 DMF(20ml)중의 소듐하이드라이드(60%, 0.39g, 10mmol)의 교반된 용액에 방울방울 첨가했다. 그 후에 반응물을 0℃로 식히고, 45분동안 교반한 후에 클로로아세트니트릴(0.81ml, 13mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 75℃로 가열하고 1시간동안 교반했다. 실온으로 냉각 후에 혼합물을 물(200ml)에 붓고, 에틸아세테이트(3×100ml)로 추출했다. 수집된 유기 추출물을 소금물(1×100ml)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 용매를 진공하에서 제거시켜 얻은 원료 생성물은 곧바로 사용되었다.

7-클로로-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌

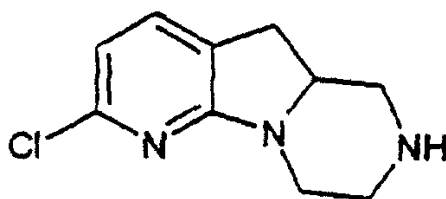
에틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-5-메틸인돌-2-카르복실레이트(1.75g, 6.3mmol)를 아르곤 분위기하의 실온에서 에테르(50ml)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.61g, 16mmol)의 교반된 용액에 2분에 걸쳐서 일부분씩 첨가했다. 그 후 반응물을 가열환류시키고, 70시간동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.61g)를 더 첨가하고 반응물을 가열환류하고 18시간동안 교반했다. 혼합물을 냉각 후에 수성 포타슘 소듐 타트레이트용액(200ml)과 에

틸아세테이트(150ml) 용액에 부었다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 수성층과 유기층을 분리했다. 수성층을 에틸아세테이트($2 \times 100\text{ml}$)로 추출하고, 수집된 유기추출물을 소금물($1 \times 100\text{ml}$)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여, 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올(100:0) $\rightarrow$ (9:1)]로 정제하여 황색고체인 생성물(0.27g, 19%)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3351, 3190, 2922, 2731, 1734, 1647, 1615, 1562, 1543, 1457, 1416, 1378, 1350, 1316, 1304, 1261, 1246, 1223, 1182, 1157, 1134, 1116, 1028, 983, 972, 962, 902, 883, 835, 800, 782, 732, 700, 666, 632, 617, 558, 510과 496; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.35 (1H,s), 7.25(1H,s), 6.06(1H,m), 4.16(2H,s), 3.91(2H,t,J5.5Hz), 3.31(2H,t,J5.5Hz), 2.42(3H,s).

(RS) 7-클로로-8-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌

소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 0.24g, 3.6mmol)를 아르곤 분위기하의 10°C 에서 아세트산(10ml)중의 7-클로로-8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌 (0.25g, 1.1mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 다음에 반응물을 실온으로 가온하고 4시간동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 소듐 탄화수소 용액(100ml)에 붓고 에틸아세테이트($3 \times 50\text{ml}$)로 추출했다. 수집된 유기 추출물을 소금물로 세척($1 \times 50\text{ml}$), 건조(황산마그네슘), 여과하여 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄 (9:1:0) $\rightarrow$ (90:9:1)]로 정제하여 오일(0.22g, 87%)을 얻었다. 이 오일을 끓는 2-프로판올(5ml)에 녹이고, 뜨거운 2-프로판올(5ml)중의 푸마르산(0.05g) 용액을 첨가했다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 에테르로 정제처리하여 회백색의 고체인 생성물(40mg, 10%)을 얻었다: mp $180 \sim 182^\circ\text{C}$. IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 4331, 2924, 2854, 1702, 1618, 1459, 1377, 1274, 1176, 1103, 1008, 969, 868, 834, 786, 722, 676, 642와 537; NMR δ_{H} (400MHz; $\text{DMSO}-d_3$) 7.02 (1H,s), 6.60(1H,s), 6.54(3H,s), 3.63~3.67(1H,m), 3.47~3.57(2H,m), 2.88~3.10(5H,m), 2.72~2.79(1H,m), 2.19 (3H,s).

실시예 6 : (RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-6-아자-헥사하이드로피라지노[1,2-a]-7-인돌 푸마레이트



(RS) 에틸2-히드록시-1-tert-부톡시카르복실-7-아자인돌린-2-카르복실레이트

아르곤 분위기하의 -10°C 에서 THF(10ml) 중의 2-t-부톡시카보닐아미노-3-메틸피리딘(1.0g, 4.8mmol)의 교반된 용액에 n-부틸리튬용액(1.6M, 6.0mL, 9.6mmol)을 방울방울 첨가했다. 혼합물을 30분간 교반시키고 그 후에 아르곤 분위기하의 0°C 에서 THF(10ml)중의 디에틸옥살레이트(2.1g, 14.4mmol)의 교반된 용액에 배관을 통하여 적하하여 추가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 물(50ml)과 에틸아세테이트(30ml) 사이에서 분리했다. 수성 층은 에틸 아세테이트(20ml)로 추출했다. 수집된 유기 추출물들은(물, 소금물)로 세척, 건조(황산나트륨), 진공농축하고 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-헵탄(1:1)]로 정제하여 투명한 오일인 생성물(0.61g, 47%)을 얻었다: IR ν_{max} (Film)/ cm^{-1} 3475, 2982, 2935, 2237, 1740, 1695, 1606, 1592, 1433, 1371, 1310, 1248, 1209, 1188, 1159, 1099, 1065, 1023, 912, 855, 785, 770, 732와 645; NMR δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.27(3H,t,J7Hz), 1.53(9H,s), 3.18(1H,d,J17Hz), 3.40(1H,d,J17Hz), 4.27(2H,q,J7Hz), 6.90(1H,dd,J2.5,5Hz), 7.43(1H,d,J7Hz), 8.26(1H,d,J3.5Hz).

에틸 7-아자인돌린-2-카르복실레이트

에탄올(20ml)중의 (RS) 에틸(2-히드록시-1-t-부톡시카보닐-7-아자인돌린-2-카르복실레이트)(0.6g, 1.9mmol)의 교반된 용액에 진한 염산(0.6ml)를 적하하여 추가했다. 혼합물을 환류하에서 2시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하여, 에

테르(30ml)와 수성 소듐 수소 탄산염용액(30ml) 사이에서 분리했다. 유기층을(물, 소금물) 세척, 건조(황산 나트륨), 진공 농축하여 백색고체인 에틸 7-아자인돌-2-카르복실레이트(0.26g, 70%)를 얻었다: mp 153~156°C. 분석치: C, 62.84; H, 5.34; N, 14.50%. $C_{10}H_{10}N_2O_2$ 이론치: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.72%.

에틸 7-아자인돌-2-카르복실레이트-7-옥사이드

0°C에서 에테르(200mL) 중의 에틸 7-아자인돌-2-카르복실레이트(4.8g, 25mmol)의 교반된 용액에 3-클로로페닐벤조산 (~57%, 8.0g, ~26mmol)을 부분적으로 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간동안 교반하고, 진공농축시키고, 수성 소듐 수소 탄산염용액(100mL)와 클로로포름 (100ml) 사이에서 분리했다. 수성층을 클로로포름(50ml)으로 추출했다. 수집된 클로로포름 추출물을 세척(소금물), 건조(황산나트륨), 진공농축시켜 점성 고무(1.8g)를 얻었으며, 이를 이소프로필에테르/에테르로 결정화시켜 백색결정성 고체인 에틸 7-아자인돌-2-카르복실레이트-7-옥사이드(1.4g, 27%)를 얻었다: mp 159~160°C. 분석치: C, 58.40; H, 4.95; N, 13.53%. $C_{10}H_{10}N_2O_3$ 이론치: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.58%.

에틸 6-클로로-7-아자인돌-2-카르복실레이트

0°C에서 THF(30mL) 중의 에틸 7-아자인돌-2-카르복실레이트-7-옥사이드 (1.32g, 6.4mmol)의 교반된 용액에 THF (5mL) 중의 메틸클로로포름메이트(1.2ml, 15.5mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 적하하여 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간동안 교반하여, 에테르(50ml)와 물(50ml) 사이에서 분리했다. 수성층을 에테르(30ml)로 추출했다. 수집된 유기추출물을 세척(물, 소금물), 건조(황산나트륨)하여 컬럼 크로마토그래피 [(SiO₂; 헵탄-에테르(3:1))]로 정제하여 백색 고체인 에틸 6-클로로-7-아자인돌-2-카르복실레이트(0.38g, 26%)를 얻었다: mp 144~145°C. 분석치: C, 53.69; H, 4.05; N, 12.39%. $C_{10}H_9N_2ClO_2$ 이론치: C, 53.47; H, 4.04; N, 12.46%.

에틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-7-아자인돌-2-카르복실레이트

DMF(20ml) 중의 소듐하이드라이드(60%, 0.11g, 2.8mmol)의 교반된 현탁액에 DMF(1ml) 중의 에틸 6-클로로-7-아자인돌-2-카르복실레이트(0.52g, 2.3mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 1시간동안 교반시킨후에 클로로아세트니트릴 (0.18ml, 2.8mmol)로 처리했다. 혼합물을 60°C로 가열하여 3시간동안 교반하고, 실온으로 냉각하여 얼음물(50mL)에 붓고 여과했다. 필터-케이크를 세척(물, 헵탄)하고 건조시켜 백색고체인 에틸 6-클로로-7-아자인돌-1-시아노메틸-2-카르복실레이트를 얻었다(0.58g, 94%). 이소프로필에테르/2-프로판올로 재결정화된 시료는 mp 148°C를 가졌다: 분석치: C, 54.69, H, 3.82; N, 15.85%. $C_{12}H_{10}N_3ClO_2$ 이론치: C, 54.66; H, 3.82; N, 15.93%.

7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-6-아자-피라지노[1,2-a]인돌

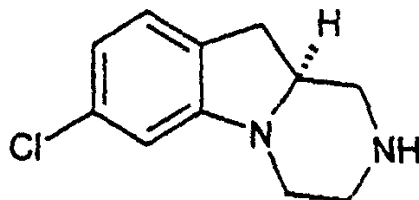
아르곤 분위기하의 0°C에서 에테르(20mL) 중의 리튬알루미늄하이드라이드(0.16g, 4.2mmol)의 교반된 현탁액에 에틸 6-클로로-1-(시아노메틸)-7-아자인돌-2-카르복실레이트(0.45g, 1.7mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18시간동안 환류하에서 가열하고 실온으로 냉각하여 황산나트륨 데카하이드레이트(2.8g, 8.4mmol)로 처리했다. 혼합물을 30분간 교반하고, 규조토로 여과하여 진공농축하고, 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올(9:1)]로 정제하여 황색오일인 생성물(0.10g, 27%)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 3230, 2925, 2855, 1594, 1561, 1528, 1466, 1429, 1397, 1342, 1306, 1257, 1121, 1100, 1022, 948, 901, 874, 822, 810, 746, 546과 509; NMR δ_H (400MHz; CDCl₃), 3.31 (2H,t,J6Hz), 4.15(2H,t,J6Hz), 4.19(2H,s), 6.11(1H,s), 7.03(1H,d,J8Hz), 7.72(1H,d,J8Hz).

(RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-6-아자-피라지노[1,2-a]인돌 푸마레이트

아세트산(2ml) 중의 7-클로로-1,2,3,4-테트라하이드로-6-아자-피라지노[1,2-a]-인돌(0.06g, 0.3mmol)의 교반된 용액에 소듐시아노보로하이드라이드(95%, 0.1g, 1.5mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18시간동안 교반하여 수성 소듐 수소카보네이트용액(20mL)과 디클로로메탄(30mL) 사이에서 분리했다. 수성층을 디클로로메탄(10ml)으로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 세척(물, 소금물), 건조(황산나트륨), 진공농축, 컬럼크로마토그래피 [(SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄 (79:20:1))]로 정제하여 오일(0.009g)을 얻었다. 오일을 2-프로판올(0.2mL)에 용해하고, 50°C에서 2-프로판올 (0.1mL) 중의 푸마르산용액(0.006g, 0.05mmol)에 첨가했다. 용액을 0°C로 냉각하여 여과했다. 필터-케이크를 에테르로

세척하고 건조시켜, 회백색 고체인 생성물(0.005g, 5%)을 얻었다: NMR δ_H (400MHz, DMSO- d_6) 2.5(3H,m), 2.9(4H,m), 3.8(2H,m), 6.45(1H,d,J7.5Hz), 6.55(2H,s), 7.26(1H,d,J7.5Hz); m/z(ES⁺) 분석치: 210(MH⁺)와 212(MH⁺). C₁₀H₁₂ClN₃ 이론치: 210(MH⁺)와 212(MH⁺).

실시예 7 : (10aS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 하이드로클로라이드



(RS) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노 [1,2-a]인돌

0℃에서 디클로로메탄(3mL) 중의 7-클로로-1,2,3,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌(70mg, 0.34mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.05mL, 0.35mmol)을 첨가했다. 30분 후에 반응 혼합물을 에테르로 젖은 작은 실리카 패드(pad)를 통해 통과시키고, 에테르로 세척했다. 용매를 진공제거시켜, 연황색오일인 표제의 화합물(100mg, 96%)을 얻었다: NMR δ_H (400MHz, CDCl₃) 2.61(1H,dq,J14,7.5Hz), 2.84(0.5H,t,J12Hz), 2.98(0.5H,ddd,J14,12,2.5Hz), 3.03(2H,m), 3.28(0.5H,dd,J13.5,11.5Hz), 3.54(0.5H,ddd,J14,12,3Hz), 3.59(2H,m), 3.96(1H,m), 4.56(1H,m), 6.45(1H,dd,J11,1.5Hz), 6.68(1H,dt,J7.5,1.5Hz)와 7.00(1H,q,J4Hz); hplc [Supelcosil ABZ⁺ Plus(170mm×4.6mm), 5 μ m, 메탄올-10 mM 수성 암모늄 아세테이트 용액(80:20) 이동상, 1 mL/분, 230nm 검출] 3.55분에 90%; 키랄 hplc [30 μ L 주사 부피, 키랄셀 OD 컬럼 (300mm×4.6mm), 헥사-이소프로판올 (90:10) 이동상, 1mL/분, 30분 작동, 220nm 검출] 13.2분에 49.9%, 18.7분에 50.1%.

(10aS) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노[1,2-a]인돌

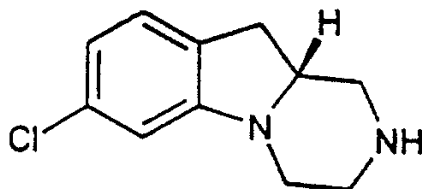
(RS) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노

[1,2-a]인돌을 키랄 hplc [30 μ L 주사 부피, 키랄셀 OD 컬럼 (300mm×4.6mm), 헥산-이소프로판올(90:10) 이동상, 1mL/분, 30분 작동, 260nm 검출]에서 디클로로메탄(~0.1mg/ μ L)중의 용액을 반복주사하여 주성분 거울상이성질체로 분리했다. (10aS)-7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노[1,2-a]인돌은 무색오일(15mg)로 얻었다: hplc 13.77분[키랄셀 OD, 상기 조건, >99% ee].

(10aS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노-[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

메탄올(5mL) 중의 (10aS) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노[1,2-a]인돌 (~15mg)의 교반된 용액에 탄산칼슘(~50mg)을 첨가했다. 16시간 후에 혼합물을 응축시키고, 소량의 에틸아세테이트-메탄올(9:1)에 용해, 여과하여 증발시켜 원료 생성물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:10:3)]로 정제하여 무색의 오일(5~10mg)을 얻었다. 아세톤 몇 방울 중의 상기 오일의 용액에 에테르성 HCl(1M; 0.15mL)을 첨가하고 이어서 에테르(1mL)를 첨가했다. 여과하고 에테르 세척을 하여 회백색 고체인 표제의 화합물(7.1mg)을 얻었다.

실시예 8 : (10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

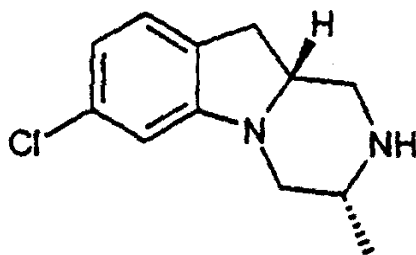


(10aR) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,2,4,4a,5-펜타하이드로피라지노 [1,2-a]인돌

(RS) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노 [1,2-a]인돌을 키랄 hplc [30μL 주사 부피, 키랄셀 O.D칼럼(300mm×4.6mm), 헥산-이소프로판올(90:10) 이동상, 1mL/분 30분실시, 260nm 검출]에서 디클로로메탄(~0.1mg/μL)의 용액을 반복주입하여 주성분 거울상이성질체로 분리했다. (10aR) 7-클로로-2-(트리플루오로아세틸)-1,3,4,10,10a-펜타하이드로피라지노 [1,2-a]인돌은 무색의 오일(15mg)로 얻었다: hplc 18.60분[키랄셀 OD, 상기 조건, >99% ee].

(10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

메탄올(5ml)중의 (10aR) 7-클로로-3-(트리플루오로아세틸)-1,2,4,4a,5-펜타하이드로피라지노 [1,2-a]인돌(~15mg)의 교반된 용액에 탄산칼륨(~50mg)을 첨가했다. 16시간 후에 혼합물을 응축시키고, 소량의 에틸아세테이트-메탄올(9:1)에 용해, 여과하여, 증발시켜 원료 생성물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:10:3)]로 정제하여 무색의 오일(5~10mg)을 얻었다. 아세톤 몇 방울 중의 상기의 오일 용액에 에테르성 HCl(1M : 0.15mL)을 첨가하고, 이어서 에테르(1mL)를 첨가했다. 여과하고 에테르로 세척하여 희백색 고체인 표제의 화합물(4.9mg)을 얻었다.

실시예 9 : (3R, 10aR) 7-클로로-3-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 하이드로클로라이드*메틸 6-클로로인돌린-2-카르복실레이트*

아르곤 분위기하에서 메탄올(350mL) 중의 메틸 6-클로로인돌린-2-카르복실레이트 (20.0g, 89.4mmol)의 교반된 현탁액에 마그네슘 부스러기(21.7g, 0.89mol)를 첨가했다. 10분후에 내부온도를 24℃로 올리면 거품이 발생하였다. 혼합물을 10~15℃로 냉각하고 1.5시간동안 유지하였다. 이 시간 후에 반응 혼합물을 주위온도로 가온하고 1시간동안 교반했다. 혼합물을 포화수성 암모늄클로라이드용액(1L)에 붓고, 에틸아세테이트(300mL)를 첨가했다. 1.5시간 교반 후에 층이 분리되고, 수성층을 에틸아세테이트(2×300mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 소금물(200mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 갈색오일을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂ : 에틸아세테이트-헵탄(1:3)]로 정제하여 오렌지색오일인 표제의 화합물(12.0g, 63%)를 얻었다. 이를 방치하면 결정화된다: IR $\nu_{\max}$ (Film)/cm⁻¹ 3375, 2953, 2851, 1737, 1610, 1486, 1438, 1321, 1287, 1204, 1161, 1069, 1011, 948, 906, 846, 796, 794, 594와 548; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 3.27(1H,dd,J16.0, 5.0Hz), 3.34(1H, ddd,J16.0,10.5,1.0Hz), 3.76(3H,s), 4.40(1H,dd,J10.5, 5.0Hz), 4.47(1H,br s), 6.68(1H,br d,J2Hz), 6.69(1H,dd,J7.5,2.0Hz)와 6.96(1H,d,J7.5Hz); hplc [키랄셀 OD; 헥산-이소프로판올 (90:10); 1mL/분; 260nm] 50%(10.04분)과 50% (11.61분).

(2R, 2'R)과 (2S, 2'R) 메틸 1-[2'-(t-부톡시카보닐아미노)프로피오닐]인돌린-2-카르복실레이트

0℃ 아르곤 분위기하에서 디클로로메탄(50ml) 중의 Boc-d-알라닌 무수물(3.64g, 10mmol)과 N-메틸모르폴린(1.3ml, 12mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄(10mL)중의 메틸 6-클로로-인돌린-2-카르복실레이트(1.06g, 5mmol)의 용액을 5분간에 걸쳐서 적하하여 첨가했다. 혼합물을 주위온도로 가온하고, 3일간 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고 물(50mL), 수성 소듐 수소 탄산염 용액(2×50mL), 묽은 염산(1N, 50mL)과 소금물(50ml)로 세척했다. 유기상을 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 호박색오일인 원료 생성물을 얻었다(2.12g). 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂ : 헵탄-에틸아세테이트(4:1)→(7:3)]로 정제하여 무색의 오일로서 표제의 화합물{[2S, 2'R](227mg, 12%)}: NMR

δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 3.27(1H,dd,J16.0,5.0Hz), 3.34(1H,ddd,J16.0,10.5,1.0Hz), 3.76(3H,s), 4.40(1H,dd,J10.5,5.0Hz), 4.47(1H,br s), 6.68(1H,br d,J2Hz), 6.69(1H,dd,J7.5, 2.0Hz)와 6.96(1H,d,J7.5Hz); hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (70:30); 1mL/분; 230nm] 92% (4.66분)과 {[백색 고체로서 2R,2'R (675mg, 35%)]}: mp 102.5~107.5°C; hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액(70:30); 1mL/분 230nm] 99%(4.57분)]을 얻었다.

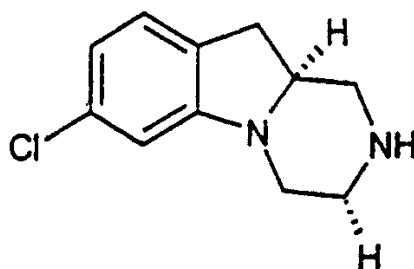
(3R, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온

아르곤 분위기하에서 메탄올(20ml) 중의 (2R,2'R) 메틸 1-[2'-(t-부톡시카보닐아미노)프로피오닐]인돌린-2-카르복실레이트(624mg 1.63mmol)의 교반된 용액에 진한 염산(0.50ml, 4.9mmol)을 첨가하고, 여기서 생성된 혼합물을 2시간동안 가열환류했다. 냉각시킨 다음에 용매를 진공 제거하고, 원료 물질을 에틸아세테이트 (60mL)와 포화수성 소듐 탄화수소 용액(60mL)의 혼합물 내에서 1시간동안 활발히 교반했다. 층을 분리하고 수성상을 에틸아세테이트(2×60 mL)로 추출했다. 수집된 유기 추출물들을 물(60ml)과 소금물(60mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 진공하에서 농축시켜 연한 갈색 오일을 얻었다. 이소프로필에테르로 처리하여 황갈색의 고체인 표제의 화합물(369mg, 89%)을 얻었다: m.p 244-246.5°C; NMR δ_H (400MHz; DMSO- d_6) 1.34(3H,d,J6.5Hz), 3.31(1H,dd,J16, 10Hz), 3.37(1H,dd,J16,10Hz), 4.36(1H,q,J7Hz), 5.09(1H,t,J10Hz), 7.14(1H,dd,J8,2Hz), 7.35(1H,d,J8Hz); hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (70:30); 1mL/분; 230nm] 91%(3.24분).

(3R, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

아르곤 분위기하에서 무수에테르(40mL) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(95%; 220mg, 5.5mmol)의 교반된 현탁액에 (3R, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온(345mg, 1.38mmol)을 첨가했다. 혼합물을 8시간동안 가열환류한 후에 주위온도로 냉각했다. 물(0.22mL)을 첨가하고, 이어서 수성 NaOH(15%, w/v; 0.22mL)를 가한 후 물(0.66mL)과 황산마그네슘(~7g)을 첨가했다. 혼합물을 여과하고 필터-케이크를 에틸아세테이트로 세척했다. 여과액을 진공농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄 (9:1:0)→(90:8:2)]로 정제하여 무색의 오일(225mg, 73%)을 얻었다. 상기의 오일 일부분(15mg, 0.07mmol)을 아세톤(0.5mL)에 용해하고, 에테르성 HCl(1M; 0.21mL, 0.21mmol)로 처리하고 이어서 에테르(3mL)로 처리했다. 결과로 생긴 침전은 여과하고, 에테르로 세척하여 건조시켜 백색고체인 표제의 화합물을 얻었다 (16.3mg, 93%): NMR δ_H (400MHz; DMSO- d_6) 1.34(3H, d, J7Hz), 2.67(1H,dd,J15,9Hz), 3.05(1H,dd,J15.5,8Hz), 3.15(1H,m), 3.21(1H,dd,J13.5,4Hz), 3.27(1H,m), 3.66(1H,q,J13Hz), 3.75(2H,m), 6.64(1H,dd,J8,2Hz), 6.68(1H,d,J2Hz)와 7.08(1H,d,J8Hz); hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (80:20); 1mL/분; 210nm] 80%(2.45분)과 14%(1.94분, des-클로로 물질).

실시예 10 : (3R, 10aS) 7-클로로-3-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드



(3R, 10aS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-2-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온

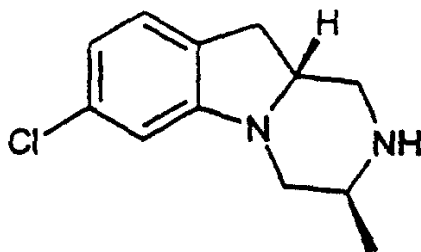
아르곤 분위기하에서 메탄올(10ml)중의 (2S, 2'R) 메틸-1-[2'-(t-부톡시 카보닐아미노)프로피오닐]인돌린-2-카르복실레이트(205mg, 0.54mmol)의 교반된 용액에 진한염산(0.16mL, 1.6mmol)을 첨가하고, 결과로 생긴 혼합물을 2시간동안 환류하에서 가열하였다. 냉각시킨 후 용매를 진공제거하고, 원료 물질을 에틸아세테이트(30mL)와 포화 수성 소듐 탄화수소 용액(30mL)의 혼합물 속에서 1시간동안 활발히 교반했다. 층을 분리하고, 수성상을 에틸아세테이트(2×30 mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 물(30mL)과 소금물(30mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 진공농축시켜 연한갈

색 오일을 얻었다. 이소프로필에테르로 처리하여 황갈색의 고체인 표제의 화합물(104mg, 77%)을 얻었다: mp 196~198°C; NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 1.40(3H,d,J7Hz), 1.42(9H,br.s), 3.30(1H,d,J16Hz), 3.58(dd,J16,5Hz), 3.78(3H,s), 4.36(1H,t,J7.5Hz), 5.08(1H,d,J8Hz), 5.71(1H,d,J10Hz), 7.03(1H,dd,J8,2Hz), 7.08(1H,d,J8Hz), 8.25(1H,br.s); hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (70:30); 1mL/분; 230nm] 98.6%(3.01분).

(3R, 10aS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

아르곤 분위기하에서 무수에테르(15mL)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(95%; 55mg, 1.4mmol)의 교반된 현탁액에 (3R, 10aS)-7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온(82mg, 0.33mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18시간동안 환류하에서 가열하고, 주위온도로 냉각시켰다. 물(0.06mL)을 첨가하고 이어서 수성 NaOH (15% w/v; 0.06mL)를 첨가하고, 그 후 물(0.18mL)과 황산 마그네슘(2g)을 첨가했다. 혼합물을 여과하고, 필터케이크를 에틸아세테이트로 세척했다. 여과액을 진공농축하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(9:1:0)→(90:8:2)]로 정제하여 얻은 무색의 오일은 방치시 결정화된다(53mg, 74%). 이 오일을 아세톤(0.5mL)에 녹이고, 에테르성 HCl(1M; 0.71mL, 0.71mmol)로 처리하고, 이어서 에테르(5mL)로 처리했다. 결과적으로 생성된 침전을 여과하고, 에테르로 세척하여 건조시켜 백색고체인 표제의 화합물(51mg, 83%)을 얻었다: mp 260°C(dec); 분석치 C, 55.63; H, 6.28; N, 10.61%. $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$ 이론치: C, 55.61; H, 6.22; N, 10.80%.

실시예 11 : (3S, 10aR) 7-클로로-3-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌하이드로클로라이드



메틸 6-클로로-인돌린-2-카르복실레이트

아르곤 분위기하에서 메탄올(350mL) 중의 메틸 6-클로로인돌-2-카르복실레이트 (20.0g, 89.4mmol)의 교반된 현탁액 용액에 마그네슘 부스러기(21.7g, 0.89mol)을 첨가했다. 10분 후에, 내부온도를 24°C로 올리면 거품이 발생한다. 혼합물을 10~15°C로 하고, 1.5시간동안 유지시켰다. 이 시간 후에, 반응혼합물을 주위온도로 되게 가온하고, 1시간동안 교반했다. 혼합물을 포화수성 염화 암모늄 용액(1L)에 붓고 에틸아세테이트(300mL)를 첨가했다. 1.5시간 교반 후에, 층을 분리하고 수층을 에틸아세테이트(2×300mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물들은 소금물(200mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 갈색의 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-헵탄(1:3)]로 정제하여 얻어진 오렌지색 오일인 표제의 화합물(12.0g, 63%)은 방치시 결정화된다: IR ν_{max} (film)/ cm^{-1} 3375, 2953, 2851, 1737, 1610, 1486, 1438, 1321, 1287, 1204, 1161, 1069, 1011, 948, 906, 846, 796, 794, 594와 548; NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 3.27(1H,dd,J16.0, 5.0Hz), 3.34(1H,ddd,J16.0,10.5,1.0Hz), 3.76(3H,s), 4.40(1H,dd,J10.5,5.0Hz), 4.47(1H,br s), 6.68(1H,br d,J2Hz), 6.69(1H,dd,J7.5,2.0Hz)와 6.96(1H,d,J7.5Hz); hplc [키랄셀 OD; 헥산-이소프로판올 (90:10); 1mL/분; 260nm] 50%(10.04분)과 50%(11.61분).

(2R, 2'S)와 (2S, 2'S) 메틸 1-[2'-(t-부톡시카보닐아미노)프로피오닐]인돌린-2-카르복실레이트

0°C 아르곤 분위기하에서 디클로로메탄(50mL)의 Boc-L-알라닌무수물 (3.64g, 10mmol)과 N-메틸모르폴린(1.3mL, 12mmol)중의 교반된 용액에 디클로로메탄(10mL)중의 메틸 6-클로로-인돌린-2-카르복실레이트(1.06g, 5mmol) 용액을 5분에 걸쳐서 적하하여 첨가했다. 혼합물을 주위온도로 가온하고, 8일동안 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 물(50mL), 수성 소듐 수소탄산염용액(2×50mL), 묽은염산(1N, 50mL)과 소금물(50mL)로 세척했다. 유기상을 건조($MgSO_4$)하고 진공농축하여, 호박색오일인 원료 생성물(2.12g)을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [(SiO_2 ; 헵

탄-에틸아세테이트(4:1)]로 정제하여 무색의 오일인 표제의 화합물{[2R, 2'S(226mg, 12%, 98% ee)]: NMR δ_H (400MHz; $CDCl_3$) 1.35~1.45(12H,m), 3.30(1H,d,J16.0Hz), 3.58(1H,dd,J16.0, 10.5Hz), 3.78(3H,s), 4.30~4.40 (1H,m), 5.05(1H, br d, J9Hz), 5.70(1H,d,J10.5Hz), 7.04(1H,dd,J8.0, 2.0Hz), 7.08(1H,d,J8.0Hz)와 8.25(1H,br s); hplc [키랄 OD; 헥산-이소프로판올(90:10); 1mL/분; 230nm] 99%(6.57분)와 1%(9.85분, 2S, 2R')]; [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (80:20); 1mL/분; 230nm] 91%(2.94분)과 {백색 고체인 [2S,2'S (610mg, 32%, 94% ee)]: mp 107~108.5°C; hplc [키랄셀 OD; 헥산-이소프로판올(90:10); 1mL/분; 230nm] 97% (11.50분)과 3% (17.37분, 2R,2'R); [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (80:20); 1mL/분; 230nm] 98.7%(2.88분)을 얻었다; 분석치 C, 56.77; H, 6.09; N, 7.27%. $C_{18}H_{23}ClN_2O_5$ 이론치: C, 56.47; H, 6.06; N, 7.31%.

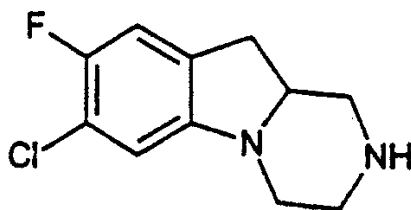
(3S, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온

아르곤 분위기하에서 메탄올(10mL)중의 (2R, 2'S) 메틸-1-[2'-(t-부톡시카보닐아미노)프로피오닐]인돌린-2-카르복실레이트(207mg, 0.54mmol)의 교반된 용액에 진한염산(0.16ml, 1.6mmol)을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 2시간동안 환류가열했다. 냉각 후에 용매를 진공제거하고, 원료 물질을 에틸아세테이트(30mL)와 포화수성 소듐탄화수소용액 (30mL)의 혼합물 속에서 1시간동안 활발히 교반시켰다. 층을 분리하고, 수성상을 에틸아세테이트(2×30 mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 물(30mL)과 소금물(30mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 진공하에서 농축시켜 연한 갈색 오일을 얻었다. 이소프로필에테르로 처리하여 황갈색의 고체인 표제의 화합물(99mg, 73%)을 얻었다: mp 190~193.5°C; NMR δ_H (400MHz; $DMSO-d_6$) 1.43(1H,d,J7.0Hz), 3.27(2H,d,J10.0Hz), 3.96(1H,qd,J7.0,4.0Hz), 5.16 (1H,t,J10.0Hz), 7.15(1H,dd,J8.0,2.0Hz), 7.34(1H,d,J8.0Hz), 7.94(1H,d,J2.0Hz)와 8.50(1H,br d,J4Hz); hplc [Supelcosil ABZ+; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액 (80:20); 1mL/분; 230nm] 97.8%(2.48분).

(3S, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌 하이드로클로라이드

아르곤 분위기하에서 무수에테르(15ml)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(95%; 55mg, 1.4mmol)의 교반된 현탁액에 (3S, 10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로-3-메틸피라지노[1,2-a]인돌-1,4-디온(83mg, 0.33mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18시간동안 환류하에서 가열한 후에, 주위온도로 냉각했다. 물(0.06mL)을 첨가하고, 이어서 수성 NaOH (15% w/v; 0.06mL)를 첨가한 후, 물(0.18mL)과 황산마그네슘(2g)을 첨가했다. 혼합물을 여과하고, 필터-케이크를 에틸 아세테이트로 세척했다. 여과액을 진공농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 : 에틸아세테이트-메탄올-수산화 암모늄(9:1:0)→(90:8:2)]로 정제하여 얻어진 무색의 오일은 방치시에 결정화된다(68mg, 92%). 이 오일을 아세톤 (0.5mL)에 용해하고, 에테르성 HCl[1M; 0.81mL, 0.81mmol]로 처리하고 이어서 에테르(5mL) 처리했다. 결과로 생긴 침 전을 여과하고, 에테르로 세척하여 건조시켜 백색고체인 표제의 화합물(62mg, 78%)을 얻었다: mp 265°C(dec); 분석치 C, 55.66; H, 6.28; N, 10.72%. $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$ 이론치: C, 55.61; H, 6.22, N, 10.80%.

실시예 12 : (RS) 7-클로로-8-플루오로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 헤미프마레이트



1-(6-클로로-5-플루오로인돌-1-일)-2-에틸아민

테트라-n-부틸암모늄 수소황산염(0.1g, 0.33mmol), 분말로 된 소듐 하이드록사이드(1.3g, 33mmol)와 6-클로로-5-플루오로인돌(1.4g, 8.3mmol)을 실온의 아세톤니트릴(40mL) 중에서 1시간동안 교반했다. 2-클로로에틸아민 하이드로클로라이드 (1.45g, 12.5mmol)를 한번에 첨가하고, 반응을 가열 환류시키고, 36시간동안 교반했다. 실온으로 냉각 후에, 혼합물을 물(100mL)에 붓고, 에틸아세테이트(3×70 mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물들을 소금물(1×100 mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하여 용매를 진공하에서 제거시켜 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:9:1)]로 정제하여 오렌지색의 오일인 생성물(1.4g, 80%)을 얻었다: IR

$\nu_{\max}$ (film)/cm⁻¹ 3377, 3104, 2937, 2868, 1675, 1568, 1505, 1479, 1449, 1400, 1357, 1327, 1291, 1236, 1143, 1090, 1030, 994, 862, 817, 753, 717, 698, 678, 646, 633, 596과 579; NMR δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 7.79 (1H,d,J7Hz), 7.51(1H,d,J10Hz), 7.50(1H,d,J3.5Hz), 6.46(1H,m), 4.13(2H,t,J6.3Hz), 2.86(2H,t,J6.3Hz), 1.52 (1H,br.s).

7-클로로-8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌

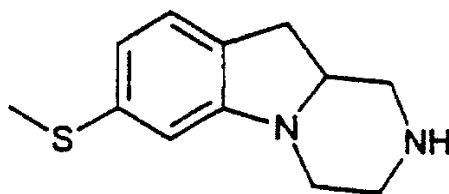
파라포름알데히드(0.95g, 30mmol)를 아르곤 분위기하의 실온에서 디클로로메탄 (15ml) 중의 1-(6-클로로-7-플루오로 인돌-1-일)-2-에틸아민(1.3g, 6.1mmol)과 황산마그네슘(1.5g)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 반응물은 실온에서 4 시간동안 교반한 후에 여과했다. 필터-케이크를 디클로로메탄(50mL)으로 세척하고, 여과액을 진공농축시켜 조생의 오일을 얻었다. 이 오일을 디클로로메탄(10mL)에 녹이고 트리플루오로아세트산(2mL)을 첨가했다. 반응물을 아르곤 분위기하의 실온에서 10분동안 교반한 후에, 포화수성 소듐 탄화수소용액(100mL)에 부어 염기화했다. 혼합물을 에틸아세테이트 (3×80mL)로 추출하고, 수집된 유기 추출물을 소금물(1×80mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고 용매를 진공하에서 제거하여 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄 (9:1:0) → (90:9:1)]로 정제하여 얻어진 노랑색오일인 생성물(0.32g, 23%)은 방치시 결정화된다. NMR δ_{H} (400MHz; CDCl₃) 7.25~7.27(2H,m), 6.14(1H,s), 4.20(2H,s), 3.95(2H,t,J5.5Hz), 3.35(2H,t,J5.5Hz).

(RS) 7-클로로-8-플루오로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 헤미프마레이트

소듐시아노보로하이드라이드(95%, 0.29g, 4.4mmol)를 10℃ 아르곤 분위기에서 아세트산(10mL) 중의 7-클로로-8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노 [1,2-a]인돌(0.3g, 1.3mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 반응은 10℃에서 10분동안 교반한 후에 실온으로 가온하고 18시간동안 교반했다. 혼합물을 포화수성 소듐 탄화수소 용액(100mL)에 부어 염기화하고, 에틸아세테이트(3×50mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물을 소금물(1×50mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 [SiO₂; 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:10:0)→(90:9:1)]로 정제하여 오일(0.09g)을 얻었다. 이 오일을 끓는 2-프로판올 (2ml)에 녹이고 푸마르산(1당량)을 첨가했다. 용액을 냉각시켜 결과적으로 생성된 침전을 여과제거하고, 에테르로 세척하여 건조시켜 백색고체인 생성물(0.07g, 19%)을 얻었다: mp 195~197℃. 분석치; C, 54.55; H, 5.07, N, 9.45%.

C₁₁H₁₂ClFN₂ · 0.5C₄H₄O₄ 이론치: C, 54.84; H, 4.96; N, 9.83%. IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 4330, 4257, 3387, 2924, 2854, 2673, 2363, 1647, 1613, 1600, 1509, 1485, 1462, 1415, 1378, 1357, 1319, 1285, 1264, 1230, 1209, 1195, 1148, 1081, 1040, 1001, 955, 877, 858, 838, 820, 806, 766, 750, 722, 688, 677, 624, 595, 574, 516, 489와 456; NMR δ_{H} (400MHz; DMSO-d₆) 7.30(1H,d,J9Hz), 6.82(1H,d,J5.9Hz), 6.69(1H,s), 3.73~3.80(2H,m), 3.60~3.70 (2H,m), 2.98~3.06(1H,m), 2.84~2.90(1H,m).

실시예 13: (RS) 7-(메틸티오)-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌 푸마레이트



에틸 4-요오도-2-니트로페닐 아세테이트, 포타슘염

포타슘 t-부톡사이드(16.0g, 0.14몰)를 0℃ 아르곤 분위기하에서 에탄올(25ml)에 한꺼번에 첨가했다. 반응은 10분간 교반시킨 후에 에테르(300mL)로 희석하고, 실온으로 가온했다. 디에틸옥살레이트(19.4mL, 0.14mol)를 한번에 첨가한 다음에 곧바로 4-요오도-2-니트로톨루엔(25g, 95mmol)을 첨가했다. 반응을 가열환류시키고, 4시간동안 교반했다. 실온으로 냉각한 다음에, 혼합물을 4℃로 냉각하고, 40시간동안 숙성시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터-케이크를 에테르로 세척하여 건조시켜, 적색고체인 생성물(22.5g, 57%)을 얻었다: IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 3428, 2925, 2855, 2728, 1731, 1648,

1589, 1550, 1529, 1466, 1378, 1327, 1290, 1205, 1137, 1110, 1066, 1024, 926, 900, 870, 830, 774, 723, 694, 626, 565, 536과 500; NMR δ_{H} (400MHz; DMSO- d_6) 9.20(1H,d,J9Hz), 8.03(1H,d,J2Hz), 7.44(1H,dd,J9Hz, 2Hz), 6.52(1H,s), 4.07(2H,1,J7Hz), 1.22(3H,t,J7Hz).

에틸 6-요오도인돌-2-카르복실레이트

철분(5.34g, 95mmol)을 아르곤 분위기하의 실온에서 아세트산(100mL)중의 에틸 4-요오도-2-니트로페닐아세테이트 포타슘염(12.8g, 32mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가했다. 반응물을 90℃로 가열하고, 45분간 교반했다. 실온으로 냉각 후에, 포화수성 소듐 수소탄산염 용액(200ml)과 에틸아세테이트(200mL)중에서 교반된 소듐 수소 탄산염(25g) 용액에 조심스럽게 부었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 분리했다. 수성층을 에틸아세테이트($2 \times 200\text{mL}$)로 추출하고, 수집된 유기추출물들을 건조(황산마그네슘), 여과하고 용매를 진공하에서 제거하여 원료 고체(7.0g, 70%)를 얻었다. IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3319, 2924, 2855, 1800, 1695, 1609, 1568, 1520, 1482, 1463, 1421, 1372, 1316, 1238, 1223, 1206, 1131, 1106, 1040, 1023, 974, 942, 904, 868, 856, 822, 792, 766, 736, 658, 584와 548; NMR δ_{H} (400MHz; DMSO- d_6) 11.98(1H,br. s), 7.83(1H,s), 7.38~7.52(1H,m), 7.16(1H,m), 4.33(2H,q,J7Hz), 1.33(3H,t,J7Hz).

에틸-1-(시아노메틸)-6-요오도인돌-2-카르복실레이트

DMF(25ml)중의 에틸 6-요오도인돌-2-카르복실레이트(7.0g, 22mmol)의 용액을 0℃ 아르곤 분위기하에서 DMF(50ml)중의 소듐하이드라이드(60%, 1.36g, 34mmol)의 교반된 현탁액에 15분간에 걸쳐서 적하하여 첨가했다. 반응은 0℃에서 45분간 교반한후에 클로로아세트니트릴(2.85mL, 45mmol)을 한번에 첨가했다. 반응물을 75℃로 가열하고 1시간동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 물(300mL)에 붓고, 에틸아세테이트($3 \times 200\text{mL}$)로 추출했다. 수집된 유기 추출물들을 소금물($1 \times 200\text{mL}$)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 생성물(1.8g, 23%)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 2924, 2854, 1895, 1703, 1601, 1527, 1464, 1446, 1426, 1398, 1377, 1366, 1334, 1308, 1261, 1204, 1148, 1135, 1119, 1103, 1048, 1024, 989, 949, 904, 894, 871, 842, 833, 800, 786, 762, 736, 654, 612, 584와 471; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.79(1H,s), 7.51(1H,d,J8.6Hz), 7.42(1H,d,J8.6Hz), 7.32(1H,s), 5.54(2H,s), 4.37(2H,1,J7Hz), 1.39(3H,t,J7Hz).

7-요오도-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a]인돌

아르곤 분위기하의 0℃에서 에테르(50ml) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.48g, 13mmol)의 교반된 현탁액에 에틸 1-(시아노메틸)-6-요오도인돌-2-카르복실레이트(1.77g, 5mmol)를 2분에 걸쳐서 일부분씩 첨가했다. 반응물을 가열환류시키고, 18시간동안 교반했다. 실온으로 식힌 후에, 혼합물을 포화수성 포타슘 소듐 타트레이트용액(150mL)과 에틸아세테이트(100mL)의 혼합물에 부었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 이상성(biphasic)의 여과액을 분리했다. 수성층을 에틸아세테이트($2 \times 50\text{mL}$)로 추출하고, 수집된 유기추출물을 소금물($1 \times 75\text{mL}$)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; 에틸아세테이트-메탄올,(9:1))로 정제하여 노랑색 고체인 생성물(0.47g, 32%, 탈-요오드물질 15% 포함한다)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3306, 2924, 2855, 1882, 1735, 1664, 1598, 1527, 1460, 1410, 1378, 1356, 1338, 1322, 1298, 1282, 1246, 1218, 1202, 1170, 1143, 1116, 1045, 1001, 984, 943, 919, 876, 840, 814, 773, 740, 698, 637, 617, 589, 522와 488; NMR δ_{H} (400MHz; CDCl_3) 7.60(1H,m), 7.35~7.37(1H,m), 7.28(1H,d,J7.8Hz), 6.15(1H,m), 4.19(2H,m), 3.94(2H,t,J5.8Hz), 3.33(2H,t,J5.8Hz), 1.79(1H,br. s).

(RS) 7-요오도-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌

소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 1.6g, 24mmol)를 아르곤 분위기하 10℃에서 아세트산(50mL) 중의 7-요오도-1,2,3,4-테트라하이드로피라지노[1,2-a] 인돌(2.2g, 7.4mmol)의 교반된 용액에 3분에 걸쳐서 첨가했다. 완전히 첨가 후에 반응물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화수성 소듐 수소탄산염용액(150mL)과 에틸아세테이트(100mL)의 혼합물에 조심스럽게 부었다. 혼합물을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트($2 \times 100\text{mL}$)로 추출했다. 수

집된 유기추출물들을 소금물(1×100mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 원료 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO₂: 에틸아세테이트-메탄올-수산화암모늄(90:9:1)]로 정제하여 노랑색오일인 생성물을 얻었으며, 이는 곧바로 사용되었다(1.74g, 79%).

(RS) 2-t-부톡시카보닐-7-요오도-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌

아르곤 분위기하의 0℃에서 디클로로메탄(50mL)중의 7-요오도-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌의 교반된 용액에 디-t-부틸-디카보네이트(2.53g, 12mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간동안 교반했다. 디-t-부틸-디-카보네이트(2g)를 더 첨가하고, 반응은 실온에서 1시간동안 교반했다. 혼합물을 물(1×50mL)과 소금물(1×50mL)로 세척했다. 수집된 수성 층은 디클로로메탄(1×50mL)으로 추출하고, 수집된 유기층을 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 증발시키면 원료 오일이 남는다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO₂; 에틸아세테이트-헵탄(9:1)]로 정제하여 황색오일인 생성물(0.2g, 9%)을 얻었다: IR $\nu_{\max}$ (film)/cm⁻¹ 3510, 2975, 2927, 2855, 1737, 1692, 1601, 1573, 1479, 1457, 1417, 1365, 1306, 1263, 1240, 1214, 1163, 1127, 1048, 1024, 996, 964, 901, 879, 831, 805, 789, 770, 749, 715, 644, 615, 591, 561과 514; NMR δ_H (400MHz; CDCl₃) 6.97(1H,m), 6.79(1H,d,J7.5Hz), 6.73(1H, m), 3.41~3.44(3H,m), 2.86~2.97(5H,m), 2.49~2.55(1H,m), 1.47(9H,s).

(RS) 2-t-부톡시카보닐-7-(메틸티오)-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노 [1,2-a]인돌

아르곤 분위기하의 실온에서 THF(2.5mL)중의 팔라듐(II)아세테이트(6mg)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(28mg)을 한번에 첨가했다. 아르곤 분위기하의 실온에서 10분간 교반한 후에, THF(5mL)중의 2-t-부톡시카보닐-7-요오도-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌(0.20g, 0.5mmol)의 용액을 첨가했다. 반응물을 실온에서 10분간 교반한 후에, THF(2.5mL) 중의 (메틸티오)트리부틸틴 용액(0.35g, 1mmol)을 첨가했다. 반응물을 가열환류하고, 2일간 교반했다. 실온으로 냉각후에, 혼합물을 물(50mL)에 붓고, 에틸아세테이트(3×30mL)로 추출했다. 수집된 유기추출물을 소금물(1×50mL)로 세척, 건조(황산 마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거시키면 원료 오일이 남는다. 이 오일을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO₂; 에틸아세테이트-헵탄(1:20)]로 정제하여 노랑색 오일인 생성물(0.08g, 50%)을 얻었다: NMR δ_H (400MHz; CDCl₃) 6.97(1H,d,J7.5Hz), 6.56(1H,dd,J7.5,1.5Hz), 6.36(1H,d,J1.5Hz), 3.94~4.26(2H,m), 3.35~3.49(2H,m), 2.78~2.96(4H,m), 2.49~2.55(1H,m), 2.44(3H,s), 1.46(9H,s).

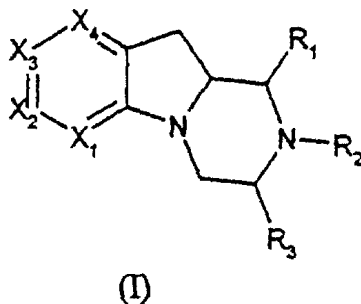
(RS) 7-(메틸티오)-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 푸마레이트

아르곤 분위기하의 실온에서 디클로로메탄(5ml) 중의 2-t-부톡시카보닐-7-(메틸티오)-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌(70mg, 0.2mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간동안 교반한 후에 포화 수성 소듐 수소 탄산염 용액(50mL)에 붓고, 디클로로메탄(3×30mL)으로 추출했다. 수집된 유기 추출물은 염수로 세척(1×30mL), 건조(황산마그네슘), 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 조생의 오일을 얻었다. 이 오일을 2-프로판올(5mL)에 용해하고, 가열환류했다. 푸마르산(1당량)을 첨가하고, 용액을 실온으로 냉각했다. 생성된 침전을 여과하고, 에테르로 세척하여 건조시켜 백색고체인 생성물(40mg, 54%)을 얻었다: mp 196~198℃. 분석치: C, 56.50; H, 5.89; N, 8.15%. C₁₂H₁₆N₂S·1.1C₄H₄O₄ 이론치: C, 56.60; H, 5.91; N, 8.05%. IR $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm⁻¹ 3595, 3188, 2925, 2854, 2457, 1696, 1585, 1485, 1486, 1461, 1402, 1377, 1345, 1317, 1279, 1230, 1179, 1154, 1129, 1066, 1058, 1005, 996, 972, 919, 987, 868, 835, 797, 722, 644, 606, 547과 482; NMR δ_H (400MHz; DMSO-d₆) 6.99(1H,d,J7.5Hz), 6.52(2H,s), 6.47~6.51(2H,m), 3.69~3.72(1H,m), 3.50~3.62(2H,m), 3.05~3.20(3H,m), 2.91~3.02(2H,m), 2.65~2.80(2H,m), 2.43(3H,s).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

치료에 사용되기 위한 구조식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 이들의 염들:



여기에서;

$R_1 \sim R_3$ 는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되고;

X_1 는 N과 C- R_4 로부터 선택되고;

X_2 는 N과 C- R_5 로부터 선택되고;

X_3 는 N과 C- R_6 로부터 선택되고;

X_4 는 N과 C- R_7 로부터 선택되고;

R_4, R_5, R_6, R_7 은 수소, 할로젠, 히드록시, 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알코일, 아릴오일, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 시아노, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시와 카르복시로부터 독립적으로 선택되고;

R_8 는 수소, 할로젠, 알킬, 아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭실, 아릴설폭실, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노와 시아노로부터 선택되며;

다만, $R_4 \sim R_7$ 은 모두가 수소인 것은 아니며,

여기에서 상기 저급알킬은 $C_{1 \sim 4}$ 비시클릭알킬 및 $C_{5 \sim 7}$ 시클릭알킬에서 선택되고;

상기 알킬 및, 상기 알콕시, 알코일, 알킬티오, 알킬설폭실, 알킬설포닐, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 카르보알콕시의 알킬은 $C_{1 \sim 10}$ 비시클릭알킬 및 $C_{3 \sim 12}$ 시클릭알킬에서 선택되고;

상기 아릴 및, 상기 아릴옥시, 아릴오일, 아릴티오, 아릴설폭실, 아릴설포닐 및 카르보아릴옥시의 아릴은 페닐 및 나프틸에서 선택되는 카르보시클릭 방향족기 및 헤테로방향족기에서 선택되며, 상기 헤테로방향족기는 피리딘, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 퀴아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴 및 벤즈이소티아졸릴에서 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1 은 수소와 메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3 는 수소와 메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, X_2 는 C- R_5 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, X_3 는 C- R_6 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, X_4 는 C- R_7 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, X_1 는 C- R_4 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, R_4 , R_5 , R_6 와 R_7 중의 두개는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, R_4 와 R_6 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서, R_4 , R_5 , R_6 와 R_7 중의 두개는 수소, 염소, 불소, 트리플루오로메틸 및 브롬으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서, R_4 , R_5 , R_6 와 R_7 중의 세개는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, R₄, R₆와 R₇은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서, R₄는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, R₅는 할로젠인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, R₆은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, R₇은 할로젠인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 하기 화합물들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

(RS) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(RS) 9-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(RS) 7-클로로-8-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(10aR) 7-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(RS) 7-브로모-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(3S, 10aR) 8-클로로-2-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌,

(10aR) 8-클로로-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌 및

(3S, 10aR) 8-클로로-2-메틸-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌.

청구항 19.

R_5 및 R_6 중의 적어도 하나가 염소, 불소, 할로알킬 및 브롬으로부터 선택되거나, 또는 R_5 가 할로젠, 할로알킬 및 알킬티오로부터 선택되는, 제1항에 따른 구조식(I) 그 자체의 화합물.

청구항 20.

중추 신경계 질환; 중추 신경계의 손상; 심장 혈관의 장애; 위장의 질환; 요붕증 및 수면 무호흡증의 치료에 사용되는, 제1항에 따른 구조식 (I)의 화합물을 포함하여 이루어지는 의약.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 중추 신경계 질환은 우울증, 불규칙적인 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 강박관념에 사로잡힌 질환, 사회 공포증 또는 공포 상태, 수면 장애, 성적 기능 장애, 정신병, 정신분열증, 편두통과 두부의 고통 또는 다른 고통과 관련된 다른 이상, 두개골 내의 압력 상승, 간질, 성격 장애, 나이와 관련된 행동 장애, 치매와 관련된 행동 장애, 기질성 정신 장애, 어린 시절의 정신 장애, 공격성, 나이와 관련된 기억 장애, 만성 피로 증후군, 약과 알코올의 중독, 비만, 이상 식욕 항진, 신경성 식욕 감퇴 및 월경 전의 긴장 증상으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 22.

제20항에 있어서, 상기 중추신경계의 손상은 외상, 발작, 신경퇴행성 장애, 중독성 또는 전염성의 CNS 질환에 의한 것임을 특징으로 하는 의약.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 중독성 또는 전염성 CNS 질환은 뇌염 또는 뇌막염인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 24.

제20항에 있어서, 상기 심장 혈관 질환은 혈전증인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 25.

제20항에 있어서, 상기 위장 질환은 위장 운동성 기능 장애인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 26.

제20항에 있어서, 비만 치료용인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 27.

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 예방 치료인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

중추 신경계 질환; 중추 신경계의 손상; 심장 혈관의 장애; 위장의 질환; 요붕증 및 수면 무호흡증의 치료에 사용되는, 제1항에 따른 구조식 (I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 33.

삭제

청구항 34.

하기 (i)과 (ii)의 단계를 포함하는 제1항에 따른 구조식(I)의 화합물의 제조방법:

(i) 본 명세서에 정의된 구조식(IX)의 화합물을 알데하이드로 처리한 후에 산에 노출시켜 본 명세서에 정의된 구조식(X)의 화합물을 얻는 단계,

(ii) 구조식(X)의 화합물을 환원시키는 단계.