



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0014934
(43) 공개일자 2008년02월14일

(51) Int. Cl.	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
<i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01)	
(21) 출원번호 10-2008-7002849(분할)	(72) 발명자 알베르트 라이너 스위스 체하-4052 바젤 바르텐베르그스트라쎄 21
(22) 출원일자 2008년02월01일 심사청구일자 2008년02월01일	쿠크 니겔 그라함 스위스 체하-4104 오베르빌 티체렌그라벤 13 (뒷면에 계속)
(62) 원출원 특허 10-2006-7017472 원출원일자 2006년08월29일 심사청구일자 2006년08월29일 번역문제출일자 2008년02월01일	(74) 대리인 이은선, 최규팔
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/012785 국제출원일자 2001년11월05일	
(87) 국제공개번호 WO 2002/38561 국제공개일자 2002년05월16일	
(30) 우선권주장 60/246,400 2000년11월07일 미국(US) 60/283,705 2001년04월13일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 단백질 키나제 C 억제제로서의 인돌릴말레이미드 유도체

(57) 요 약

치환된 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 또는 페리미디닐 잔기를 갖는 인돌릴말레이미드 화합물은 예를 들어, T-세포 매개된 급성 또는 만성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 이식편 거부 또는 암의 치료 및/또는 예방에서 흥미로운 약리학적 성질을 갖는다.

(72) 발명자

코텐스 실바인

스위스 채하-4108 비테르스빌 트라우벤베크 34

에르하르트 클라우스

독일 룰라크 79541 그로쓰만스트라쎄 17

에베노우 장-뻬에르

프랑스 세인트 루이스 애프-68300 뤼 두 사바즈 9

세드라니 리차드

스위스 채하-4054 바젤 헤렌그라벤베크 15

본 마트 폐터

스위스 채하-4105 비엘-벤켄 피크트리라인 38

바그너 유르겐

스위스 채하-4103 보트밍겐 누쓰바움베크 24

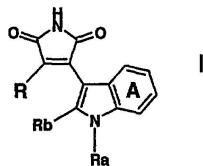
젠크 게르하르트

독일 라인펠덴 79618 아돌프 글라테커-스트라쎄 8

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그들의 염:

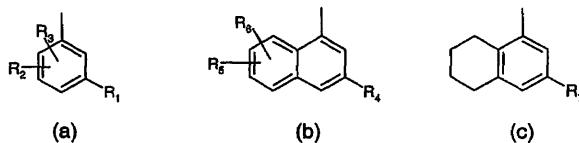


상기 식에서

R_a 는 H; C_{1-4} 알킬; 또는 OH, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬 또는 $N(디-C_{1-4}$ 알킬 $)_2$ 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

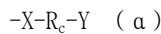
R_b 는 H; 또는 C_{1-4} 알킬이며;

R 은 화학식 (a), (b) 또는 (c)의 라디칼이고:



여기서

각각의 R_1 , R_4 및 R_7 은 OH; SH; 헤테로사이클릭 잔기; 또는 화학식 a의 라디칼이며:



여기서 X는 직접 결합, O 또는 S이고,

R_c 는 C_{1-4} 알킬렌, 또는 하나의 CH_2 가 CR_xR_y (R_x 와 R_y 중 하나는 H이고 다른 하나는 CH_3 이거나, 각각의 R_x 및 R_y 는 CH_3 이거나 R_x 와 R_y 는 함께 $-CH_2-CH_2-$ 를 형성한다)에 의해 대체된 C_{1-4} 알킬렌이고,

Y는 말단 탄소 원자에 결합하고, OH, 헤테로사이클릭 잔기 및 $-NR_{19}R_{20}$ (여기서 각각의 R_{19} 및 R_{20} 은 독립적으로 H, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 말단 탄소 원자에서 OH로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이거나, R_{19} 및 R_{20} 은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 잔기를 형성한다)로부터 선택되며;

각각의 R_2 , R_3 , R_5 및 R_6 은 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, CF_3 , OH, SH, NH_2 또는 C_{1-4} 알콕시이고;

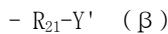
환 A는 비치환되거나, 할로겐, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, NO_2 , CF_3 , NH_2 , NHC_{1-4} 알킬 및 $N(디-C_{1-4}$ 알킬 $)_2$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체로 일- 또는 다치환되고;

헤테로사이클릭 잔기는 비치환되거나 일- 또는 다치환되고,

여기서 존재하는 경우 환 탄소 원자 상의 치환체는 C_{1-4} 알킬에 의하여 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 사이

클로알킬;  (여기서 p는 1, 2 또는 3이다); OH; 또는 피페리딘-1-일로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

환 질소 원자 상의 치환체는 C_{1-6} 알킬; 아실; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬; 페닐; 페닐- C_{1-4} 알킬; 헤테로사이클릭 잔기; 및 화학식 β 의 잔기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



여기서 R_{21} 은 C_{1-4} 알킬렌이고, Y' 는 OH, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬 $)$ 또는 $N(C_{1-4}$ 알킬 $)_2$ 이고;

상기에서 헤테로사이클릭 잔기는 피리딜, 피페리딜, 호모피페리딜, 피페라지닐, 호모피페라지닐,

모르폴린-4-일, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피롤릴 및 피롤리디닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 , R_4 , R_7 또는 Y 로서, 또는 $NR_{19}R_{20}$ 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 잔기가 비치환되거나 제1항에 정의된 치환체에 의하여 일- 또는 다치환된 피페라지닐 환인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (a)의 잔기 중 R_2 및 R_3 이 각각 H 이거나, R_2 및 R_3 중 어느 하나가 H 이고 다른 하나는 F , Cl , CH_3 , OH , OCH_3 또는 CF_3 인 화합물.

청구항 4

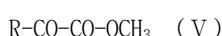
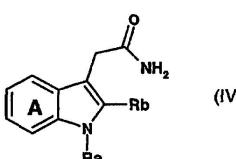
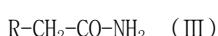
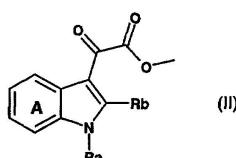
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (a)의 잔기 중 R_2 가 OH 이거나, 화학식 (b)의 잔기 중 R_4 가 화학식 a의 라디칼인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (b)의 잔기 중 R_5 및 R_6 이 각각 H 이거나, R_5 및 R_6 중 어느 하나가 H 이고 다른 하나는 F , Cl , CH_3 , OCH_3 또는 CF_3 인 화합물.

청구항 6

- 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키거나;
- 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물을 반응시키거나;
- 화학식 I의 화합물에서 치환체 R_1 , R_4 또는 R_7 을 또 다른 치환체 R_1 , R_4 또는 R_7 로 전환시키고, 필요한 경우, 유리 형태로 얻어진 생성된 화학식 I의 화합물을 염 형태로 전환시키거나 적절한 경우 반대로 행하는 것을 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법:



상기 식에서, R_a , R_b , 환 A, 및 R은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 그를 위한 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 기관 또는 조직의 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 이식 거부, 또는 자가면역 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 죽상경화증, 혈관 손상으로 인한 혈관 폐색, 재협착, 고혈압, 심장마비, 만성 폐색성 폐질환, CNS 질환, 암, 감염성 질환, 폐혈성 쇼크, 성인 호흡기 곤란 증후군 또는 허혈/재판류 손상, 혈관형성, 알츠하이머병, 근위축성증상경화증, AIDS, 심근경색, 발작, 장 허혈, 신부전, 출혈성 쇼크, 또는 외상성 쇼크의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다중 경화증, 중증근무력증, I 또는 II형 당뇨병, 호흡기 질환, 염증성 간 손상, 염증성 사구체 손상, 면역-매개된 장애나 질병의 피부 발현, 염증성 및 과증식성 피부 질환, 염증성 눈 질환, 염증성 장 질환, 크론병 또는 궤양성 대장염, 천식, 염증성 폐 손상, 건선, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 발적성 접촉 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, Sjögren 증후군, 각결막염 또는 포도막염의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1>

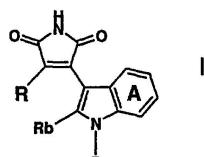
본 발명은 인돌릴말레이미드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명의 내용

과제 해결수단

<2>

더욱 특히 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다:



<3>

상기 식에서

<4>

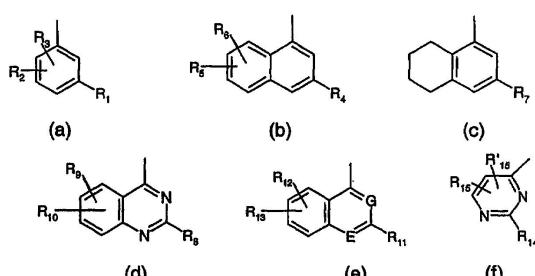
R_a는 H; C₁₋₄알킬; 또는 OH, NH₂, NH₂C₁₋₄알킬 또는 N(디-C₁₋₄알킬)₂로 치환된 C₁₋₄알킬이고;

<5>

R_b는 H; 또는 C₁₋₄알킬이며;

<6>

R은 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 라디칼이고:



<7>

여기서

<8>

각각의 R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ 및 R₁₄는 OH; SH; 헤테로사이클릭 잔기; NR₁₆R₁₇(여기서 각각의 R₁₆ 및 R₁₇은 독립적으로 H 또는 C₁₋₄알킬이거나 R₁₆과 R₁₇은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 잔기를 형성한다); 또는 화학식 a의 라디칼:

<11>

 $-X-R_c-Y$ (a)

<12>

(여기서 X는 직접 결합, O, S 또는 NR_8 이고, R_{18} 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이며,

<13>

 R_c 는 C_{1-4} 알킬렌 또는 하나의 CH_2 가 CR_xR_y (R_x 와 R_y 중 하나는 H이고 다른 하나는 CH_3 이거나, 각각의 R_x 및 R_y 는 CH_3 이거나 R_x 와 R_y 는 함께 $-CH_2-CH_2-$ 를 형성한다)에 의해 대체된 C_{3-6} 사이클로알킬렌이고,

<14>

Y는 말단 탄소 원자에 결합하고 OH, 헤테로사이클릭 잔기 및 $-NR_{19}R_{20}$ (여기서 각각의 R_{19} 및 R_{20} 은 독립적으로 H, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, 아릴- C_{1-4} 알킬 또는 말단 탄소 원자에서 OH로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, R_{19} 및 R_{20} 은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 잔기를 형성한다)로부터 선택된다)이며;

<15>

각각의 R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{15} 및 R'_{15} 는 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, CF_3 , OH, SH, NH_2 , C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 또는 CN이고;

<16>

E는 $-N=$ 이고 G는 $-CH=$ 이거나 E는 $-CH=$ 이고 G는 $-N=$ 이며;

<17>

환 A는 임의로 치환된다.

효과

<18>

따라서, 화학식 I의 화합물은 T 림포사이트 및/또는 PKC 매개된 질병이나 장애, 예를 들어 조직 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 죽상경화증, 혈관수술과 같은 혈관 손상으로 인한 혈관 폐색, 재협착, 고혈압, 심장마비, 만성 폐색성 폐질환, 알츠하이머병 또는 근위축성 측삭경화증과 같은 CNS 질환, 암, AIDS와 같은 감염성 질환, 폐혈성 쇼크 또는 성인 호흡기 곤란 증후군, 허혈/재관류 손상, 예를 들어 심근경색, 발작, 장 허혈, 신부전 또는 출혈성 쇼크, 또는 외상성 쇼크의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 또한 T-세포 매개된 급성 또는 만성 염증질환 또는 장애 또는 자가면역 질환, 예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다중 경화증, 중증근무력증, I 또는 II형 당뇨병 및 그와 관련된 장애, 천식이나 염증성 폐 손상과 같은 호흡기 질환, 염증성 간 손상, 염증성 사구체 손상, 면역-매개된 장애나 질병의 피부 발현, 염증성 및 과증식성 피부 질환(예를 들어 건선, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 발적성 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 지루성 피부염), 염증성 눈 질환, 예를 들어 Sjögren 증후군, 각결막염 또는 포도막염, 염증성 장 질환, 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료 및/또는 예방에도 유용하다. 상기 용도를 위해 요구되는 용량은 물론 투여 방식, 치료되는 특정 상태와 원하는 효과에 따라 변한다. 일반적으로, 민족스러운 결과가 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중의 일일 용량에서 전신적으로 얻을 수 있는 것으로 나타난다. 대형 동물, 예를 들어 인간에서 표시된 일일 용량은 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg 범위이고, 예를 들어 하루에 네 번까지 분할된 용량으로 또는 지연된 형태로 편리하게 투여된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<19>

예를 들어 알콕시에 있는 어떠한 알킬이나 알킬 부위도 선형이거나 분지형일 수 있다. 할로겐은 F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl이다. 어떠한 아릴도 폐닐이나 나프틸, 바람직하게는 폐닐일 수 있다.

<20>

 R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} 또는 Y로서, 또는 $N_{16}R_{17}$ 또는 $NR_{19}R_{20}$ 에 의해 각각 형성된 헤테로사이클릭 잔기는 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하고 임의로 치환되는 3 내지 8, 바람직하게는 5 내지 8 원 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 적당한 예들은 예를 들어 임의로 치환된, 예를 들어 일- 또는 다치환된 피리딜, 예를 들어 3- 또는 4-피리딜, 피페리딜, 예를 들어 피페리딘-1-일, 3- 또는 4-피페리딜, 호모피페리딜, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 모르폴린-4-일, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피롤릴 또는 피롤리디닐을 포함한다. 헤테로사이클릭 잔기가 치환될 때, 이것은 하나 이상의 환 질소 원자 및/또는 존재 시 하나의 환 질소 원자 상에 있을 수 있다.

<21>

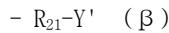
환 탄소 원자 상의 치환체의 예들은 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 CH_3 ;

<22>

임의로 C_{1-4} 알킬에 의해 추가로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필;  (여기서 p는 1, 2 또는 3, 바람직하게는 1이다); CF_3 ; 할로겐; OH; NH_2 ; $-CH_2-NH_2$; $-CH_2-OH$; 피페리딘-1-일; 또는 피롤리디닐을 포함

한다. 환 질소 원자 상의 치환체의 예들은 예를 들어 C_{1-6} 알킬; 아실, 예를 들어 R'_x-CO (여기서 R'_x 는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 아미노, 예를 들어 포밀에 의해 임의로 치환된 페닐; C_{3-6} 사이클로알킬; C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬; 페닐; 페닐- C_{1-4} 알킬, 예를 들어 벤질; 예를 들어 상기 기재한 바와 같은 헤테로사이클릭 잔기, 예를 들어 1 또는 2 개의 질소 원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클릭 잔기; 또는 화학식 β 의 잔기를 포함한다:

<23>



<24>

여기서 R_{21} 은 C_{1-4} 알킬렌 또는 O에 의해 차단된 C_{2-4} 알킬렌이고, Y' 는 OH, NH₂, NH(C_{1-4} 알킬) 또는 N(C_{1-4} 알킬)₂이다.

<25>

O에 의해 차단된 C_{2-4} 알킬렌은 예를 들어 -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-일 수 있다.

<26>

사이클릭 질소 상의 치환체가 헤테로사이클릭 잔기일 때, 그것은 바람직하게는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6 원 포화, 불포화 또는 방향족 헤�테로사이클릭 환일 수 있다. 예들은 예를 들어 3- 또는 4-페리딜, 피페리딜, 예를 들어 피페리딘-1-일, 3- 또는 4-피페리딜, 호모피페리딜, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 피리미디닐, 모르폴린-4-일, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피롤릴 또는 피롤리디닐을 포함한다.

<27>

R_a 가 C_{1-4} 알킬로 치환될 때, 치환체는 바람직하게는 말단 탄소 원자 상에 있다.

<28>

환 A가 치환될 때, 그것은 일- 또는 다치환, 바람직하게는 일치환될 수 있고, 치환체는 예를 들어 할로겐, OH, C_{1-4} 알콕시, 예를 들어 OCH₃, C_{1-4} 알킬, 예를 들어 CH₃, NO₂, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄알킬, N(C_{1-4} 알킬)₂ 및 CN으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 예를 들어, 환 A는 하기 화학식의 잔기일 수 있다:



<29>

여기서 R_d 는 H; C_{1-4} 알킬; 또는 할로겐이고;

<31>

R_e 는 OH; NO₂; NH₂; NHC₁₋₄알킬; 또는 N(C_{1-4} 알킬)₂이다.

<32>

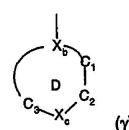
바람직하게는 R_d 는 1 번 위치에 있고; 바람직하게는 R 는 3 번 위치에 있다.

<33>

R_c 가 CR_xR_y에 의해 대체된 CH₂를 가질 때, 그것은 바람직하게는 Y를 갖는 CH이다.

<34>

R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} 또는 Y로서의, 또는 NR₁₆R₁₇ 또는 NR₁₉R₂₀에 의해 각각 형성되는 헤테로사이클릭 잔기의 예들은 예를 들어 화학식 (γ)의 잔기를 포함한다:



<35>

여기서 환 D는 5, 6 또는 7 원 포화, 불포화, 또는 방향족 환이고;

<37>

X_b는 -N-, -C= 또는 -CH-이며;

<38>

X_c는 -N=, -NR_f-, -CR_f'- 또는 -CHR_f'-(여기서 R_f는 환 질소 원자에 대해 상기 표시된 치환체이고, R_f'는 환 탄소 원자에 대해 상기 표시된 치환체이다)이고;

<39>

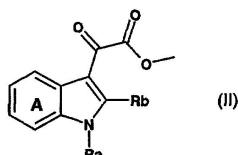
C₁과 C₂ 간의 결합은 포화 또는 불포화이며;

<40>

각각의 C₁과 C₂는 독립적으로 환 탄소 원자에 대해 상기 표시된 것들 중 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환된 탄소 원자이고;

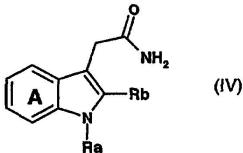
- <41> C_3 과 X_b 사이와 C_1 과 X_b 사이의 선은 각각 5, 6 또는 7 원 환 D를 얻는데 요구되는 탄소 원자의 수를 나타낸다.
- <42> 바람직한 화학식 (y)의 잔기는 환 D가 표시된 바와 같이 임의로 C- 및/또는 N-치환된 1,4-피페라지닐 환을 형성하는 것이다.
- <43> 화학식 (y)의 잔기의 대표적 예들은 예를 들어 3- 또는 4-피리딜; 피페리딘-1-일; 1-N-(C_{1-4} 알킬)- 또는 -(ω -하이드록시- C_{1-4} 알킬)-3-피페리딜; 모르폴린-4-일; 이미다졸릴; 피롤리디닐; 1-피페라지닐; 2- C_{1-4} 알킬- 또는 - C_{3-6} 사이클로알킬-1-피페라지닐; 3- C_{1-4} 알킬- 또는 - C_{3-6} 사이클로알킬-1-피페라지닐; 2,2- 또는 3,5- 또는 2,5- 또는 2,6-디(C_{1-4} 알킬)-1-피페라지닐; 3,4,5-트리-(C_{1-4} 알킬)-1-피페라지닐; 4-N-(C_{1-4} 알킬)- 또는 -(ω -하이드록시- C_{1-4} 알킬)- 또는 -(ω -디메틸아미노- C_{1-4} 알킬)-1-피페라지닐; 4-N-피리딘-4-일-1-피페라지닐; 4-N-페닐- 또는 - C_{3-6} 사이클로알킬-1-피페라지닐; 4-N-(C_{1-4} 알킬)- 또는 -(ω -하이드록시- C_{1-4} 알킬)-3- C_{1-4} 알킬- 또는 -3,3-디(C_{1-4} 알킬)-1-피페라지닐; 4-N-(1- C_{1-4} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬)-1-피페라지닐; 4-N-포밀-1-피페라지닐; 4-N-피리미딘-2-일-1-피페라지닐; 또는 4-N- C_{1-4} 알킬-1-호모피페라지닐이다.
- <44> 화학식 I의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태, R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} 또는 R_{14} 및/또는 R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} 또는 R_{15} 가 산 부가염을 형성할 수 있는 임의로 치환된 아미노 그룹 또는 헤테로사이클릭 잔기를 포함하는 경우, 예를 들어 유기 또는 무기 산, 예를 들어 염산, 아세트산과의 부가 염 형태로 존재할 수 있다.
- <45> 화학식 I의 화합물이 광학 이성체, 라세메이트, 또는 디아스테로메이트 형태로 존재할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} 또는 Y로서의 또는 각각 $NR_{16}R_{17}$ 또는 $NR_{19}R_{20}$ 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 잔기에 치환체를 갖는 환 탄소 원자는 비대칭이고 D- 또는 L-배열을 가질 수 있다.
- <46> 본 발명은 모든 에난티오머와 그들의 혼합물을 포함함을 이해하여야 할 것이다. 유사한 고려가 언급된 비대칭 탄소 원자를 나타내는 출발물질에 관하여 적용된다.
- <47> 화학식 I의 화합물에서, 하기 의미가 개개 또는 어떠한 하위-조합으로도 바람직하다:
- <48> 1. R_a 가 H 또는 CH_3 이다;
- <49> 2. R_b 가 H이다;
- <50> 3. 환 A가 비치환되거나; 7 번 위치에서 메틸로 치환된다;
- <51> 4. $NR_{16}R_{17}$ 에 의해 형성되는 바람직한 헤테로사이클릭 잔기는 예를 들어 C_{1-4} 알킬, ω -하이드록시- C_{1-4} 알킬, ω -디메틸아미노- C_{1-4} 알킬, C_{5-6} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬- C_{5-6} 사이클로알킬, 및 1 또는 2 개의 질소 원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클릭 잔기, 예를 들어 피리딜 또는 피리미딘-2-일, 또는 상기 정의된 화학식 β의 잔기로 임의로 N-치환되고/거나 예를 들어 2, 및/또는 3 및/또는 5 및/또는 6 및/또는 2,2 또는 3,3 위치에서 예를 들어 CH_3 로 또는 예를 들어 2 또는 3 번 위치에서 로 임의로 C-치환된 피페라진-1-일; 예를 들어 4 번 위치에서 NH_2 , $-CH_2-NH_2$ 또는 피페리딘-1-일로, 또는 3 번 위치에서 예를 들어 OH 또는 NH_2 로 임의로 C-치환된 피페리딘-1-일; 또는 3 번 위치에서 OH 또는 NH_2 로 임의로 C-치환된 피롤리디닐이다;
- <52> 5. R_{18} 은 H 또는 CH_3 이다;
- <53> 6. R_c 는 C_{1-4} 알킬렌 또는 말단 CH_2 가 CR_xR_y (여기서 R_x 와 R_y 는 함께 $-CH_2-CH_2-$ 을 형성한다)로 대체된 C_{1-4} 알킬렌이다;
- <54> 7. X가 0이다;
- <55> 8. 화학식 (a)의 라디칼은 $-0-CH_2-CH_2-Y$ 이다;
- <56> 9. 각각의 R_{19} 와 R_{20} 은 H, C_{1-4} 알킬, 예를 들어 메틸, 말단 탄소 원자 상에서 OH로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 $-CH_2-CH_2-OH$, 또는 사이클로프로필이다;

- <57> 10. 바람직한 $NR_{19}R_{20}$ 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 잔기는 예를 들어 C_{1-4} 알킬로 임의로 N-치환된 피페라진-1-일 또는 화학식 β 의 잔기; 피페리딘-1-일; C_{1-4} 알킬)-피페리딘-3-일; 3- 또는 4-피리딜; 이미다졸릴; 피롤리디닐; 또는 모르폴린-4-일이다;
- <58> 11. 각각의 R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} 또는 R_{14} 는 독립적으로 1-N-메틸-피페리딘-4-일; 4-메틸-피페라진-1-일; 4-메틸-1-호모피페라진-1-일; 4-(2-하이드록시에틸)-피페라진-1-일; 또는 $-X'-C_{1-2}$ 또는 3-알킬렌- $NR_{19}R_{20}$ (여기서 X' 는 직접 결합, 0 또는 NH이다)이다;
- <59> 12. 화학식 (a)의 잔기에서, 각각의 R_2 와 R_3 는 H이거나 R_2 와 R_3 중 하나는 H이고 나머지는 F, Cl, CH₃, OH, OCH₃, 또는 CF₃이다;
- <60> 13. 화학식 (a)의 잔기에서, R_2 는 OH이다;
- <61> 14. 화학식 (b)의 잔기에서, 각각의 R_5 와 R_6 은 H이거나 R_5 와 R_6 중 하나는 H이고 나머지는 F, Cl, CH₃, OCH₃ 또는 CF₃이다;
- <62> 15. 화학식 (b)의 잔기에서, R_4 는 화학식 (a)의 라디칼이나 $NR_{16}R_{17}$ 이다;
- <63> 16. 화학식 (d)의 잔기에서, 각각의 R_9 와 R_{10} 은 H이거나 R_9 와 R_{10} 중 하나는 H이고 나머지는 F, Cl, CH₃, OCH₃ 또는 CF₃이고; 바람직하게는 R_9 은 H이고 R_{10} 은 5, 6, 7 또는 8 번 위치, 바람직하게는 6 번 위치에 있다;
- <64> 17. 화학식 (e)의 잔기에서, 각각의 R_2 와 R_{13} 은 H이다;
- <65> 18. 화학식 (e)의 잔기에서, R_2 와 R_{13} 중 하나는 H이고 나머지는 F, Cl, CH₃, OCH₃ 또는 CF₃이고;
- <66> E가 -N=이고 G가 -CH=일 때, 바람직하게는 R_3 은 H이고 R_{12} 는 6 또는 7 번 위치에 있으며;
- <67> E가 -CH=이고 G가 -N=일 때, 바람직하게는 R_3 은 H이고 R_{12} 는 7 번 위치에 있다;
- <68> 19. 화학식 (f)의 잔기에서, R_5 는 예를 들어 5 또는 6 번 위치의 H, CH₃ 또는 Cl이다;
- <69> 20. 화학식 (f)의 잔기에서, R'_{15} 는 예를 들어 5 번 위치의 H 또는 CH₃, 바람직하게는 H이다;
- <70> 21. R은 화학식 (d), (e) 또는 (f)의 라디칼이다.
- <71> 본 발명은 또한
- <72> a) 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키거나;
- <73> b) 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물을 반응시키거나;
- <74> c) 화학식 I의 화합물에서 치환체 R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} 또는 R_{14} 를 또 다른 치환체 R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} 또는 R_{14} 로 전환시키고, 필요한 경우, 유리 형태로 얻어진 생성된 화학식 I의 화합물을 염 형태로 전환시키거나 적절한 경우 반대로 행하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조방법을 포함한다:



<75>

<76>

R-CH₂-CO-NH₂ (III)

<77>

<78>

R-CO-CO-OCH₃ (V)

<79>

상기 식에서, R_a, R_b, 환 A, 및 R은 상기 정의된 바와 같다.

<80>

방법 단계 a)와 (b)는 강염기, 예를 들어 t-BuOK 존재 하에 편리하게 수행될 수 있다. 반응에 참여해서는 안되는 OF 그룹을 포함하는 화학식 III 또는 V의 화합물을 사용하는 경우, 그러한 OH 그룹은 보호된 형태로 존재한다. OH-보호 그룹은 축합 단계 a) 또는 b) 말기에 당업계에 공지된 방법에 따라 제거될 수 있다. 방법 단계 c)는 공지의 방법에 따라 수행될 수 있다: 예를 들어 R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ 또는 R₁₄가 최종 OH 그룹을 포함할 때, 이 OH 그룹은 원하는 -NR₁₆R₁₇ 또는 -NR₁₉R₂₀로 대체될 수 있다.

<81>

화학식 II의 화합물은 상응하는 인돌 화합물을 옥살릴 할로게나이드, 예를 들어 클로라이드나, 모노알킬 옥살릴 클로라이드와 예를 들어 실시예 28에 기재된 바와 같이 염기성 조건 하에 반응시켜 제조할 수 있다.

<82>

출발물질로 사용되는 화학식 III 또는 V의 화합물은 공지의 방법에 따라, 예를 들어 화학식 (III') 또는 (V')의 화합물에서 각각 R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ 또는 R₁₄ 대신에 원하는 치환체 R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁ 또는 R₁₄를 각각 도입함으로써, 제조할 수 있다:

<83>

R'-CH₂-CO-NH₂ (III')

<84>

R"-CO-CO-OCH₃ (V')

<85>

상기 식에서, 각각의 R' 또는 R"는 각각 이탈 그룹, 예를 들어 할로겐을 포함하는 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 라디칼이다.

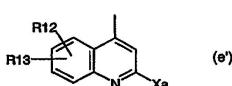
<86>

다르게는, R이 화학식 (a), (b) 또는 (c)의 라디칼이고, R₁, R₄ 또는 R₇이 화학식 (a)의 라디칼인 화학식 III의 화합물은 공지의 방법에 따라 R'가 각각 R₁, R₄ 또는 R₇ 대신 OH를 포함하는 화학식 (a), (b) 또는 (c)의 라디칼인 화학식 III'의 화합물을 화학식 X_a-X-R_c-Y(여기서 X_a는 이탈 그룹, 예를 들어 Cl이고, X, R_c 또는 Y는 상기 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

<87>

E가 -N=이고, G가 -CH=이며, R₁₁이 -O-R_c-Y 또는 -S-R_c-Y인 화학식 (e)의 라디칼인 화학식 I의 화합물은 또한 상기 정의된 화학식 II의 화합물을 R'가 화학식 (e')의 라디칼인 화학식 III'의 화합물 및 화학식 VI의 화합물과 함께 반응시켜 제조할 수 있다:

<88>



<89>

R'₁₁H (VI)

<90>

상기 식에서 R₁₂와 R₁₃은 상기 정의된 바와 같고, X_a는 이탈 그룹, 예를 들어 할로겐이고, R'₁₁은 -O-R_c-Y 또는 -S-R_c-Y이다. 이 반응은 예를 들어 하기 실시예 28에 기재된 바와 같은 공지의 방법에 따라 수행될 수 있다.

<91>

R이 R₈ 또는 R₁₄가 -O-R_c-Y 또는 -S-R_c-Y인 화학식 (d) 또는 (f)의 라디칼인 화학식 I의 화합물은 또한 상기 정의된 화학식 II의 화합물을 화학식 III'(여기서 R"는 화학식 (d') 또는 (f')의 라디칼이다)의 화합물 및 화학식 VI'의 화합물과 함께 반응시켜 제조할 수 있다:



<92>

A-H (VI')

<93>

상기 식에서 R₉, R₁₀, R₁₅ 및 R'₁₅는 상기 정의된 바와 같고 X_a는 이탈 그룹, 예를 들어 할로겐이며,

<95>

A는 -O-R_c-Y 또는 -S-R_c-Y이다. 이 반응은 공지의 방법에 따라 수행될 수 있다.

<96>

출발물질의 제조는 특별히 기재되지 않지만, 화합물들은 알려져 있거나, 당업계에 알려져 있거나 이하 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

<97>

하기 예들은 본 발명을 설명하는 것이다.

<98>

RT = 실온

<99>

THF = 테트라하이드로퓨란

<100>

FCC = 플래쉬 칼럼 크로마토그래피

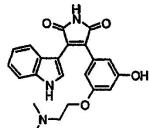
<101>

TBAF = 테트라부틸 암모늄 플루오라이드

<102>

BINAP = 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

<103>

실시예 1: 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-하이드록시-페닐]-페롤-2,5-디온

<104>

에탄올 중의 5 mL의 33% 디메틸아민 중 400 mg(0.58 mmol)의 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온을 RT에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 층을 분리하고 수층을 3 부분의 에틸 아세테이트로 추출한다. 합해진 유기 용액을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고 감압 하에 농축한다. 잔사를 실리카 켈(70:30 에틸 아세테이트/메탄올)의 플러그를 통해 여과시켜 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온을 얻어, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용한다.

<105>

5 mL의 메탄올 중 370 mg(0.58 mmol)의 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온 용액에 251 mg(1.46 mmol)의 파라-톨루엔설폰산을 가한다. 실온에서 2 시간 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척한다. 수층을 3 부분의 에틸 아세테이트로 세척한다. 합해진 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(7:3 에틸 아세테이트/메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물을 주황색 거품으로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H); MS (EI,

음성이온화) m/z 390 [M-H]⁺, (EI, 양성이온화) m/z 392 [M + H]⁺

<107>

출발물질로 사용되는 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시-에톡시)-5-하이드록시-페닐]-페롤-2,5-디온을 아래와 같이 제조할 수 있다:

<109>

a) [3-(2-트리아이소프로필실릴옥시-에톡시)-5-하이드록시-페닐]-아세트산 메틸 에스테르

<110>

9.39 g(51.5 mmol)의 (3,5-디하이드록시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르(U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, 미국특허 4,066,674에 따라 제조됨), 11.38 g(61.8 mmol)의 1-브로모-2-트리아이소프로필실릴옥시-에탄과 14.50 g(51.5 mmol)의 탄산세슘이 혼합물을 RT에서 1 시간 동안 60 °C에서 또 1 시간 동안 교반

한다. 그 후 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 수용액으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 층을 분리하고 유기 층을 포화 탄산나트륨 수용액으로 3 회 세척한다. 수층을 합하고 에틸 아세테이트로 3 회 추출한다. 그 후 합해진 유기 용액을 포화 염수로 세척하고, 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(85:15 헥산/에틸 아세테이트 그 후 70:30 헥산/에틸 아세테이트 최종적으로 순수 에틸 아세테이트)로 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 오일로 얻는다.

<111> MS(EI, 음성 이온화) m/z 381[M-H]⁻, (EI, 양성 이온화) m/z 405[M+Na]⁺

<112> b) 2-[3-(2-트리이소프로필실릴옥시-에톡시)-5-하이드록시-페닐]-아세트아미드

<113> 단계 a)의 화합물 3.9 g(10.2 mmol)과 40 mL의 진한 암모니아 수용액의 혼합물을 RT에서 2 일간 교반하고 용매를 감압 하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 실리카겔의 플러그를 통해 여과시킨다. 여액을 감압 하에 농축한다. 잔사를 최소 양의 에틸 아세테이트에 용해시키고 원하는 산물이 결정화될 때 n-헥산을 가하고, 여과 및 건조 후 상기 표제 화합물을 얻는다.

<114> MS(EI, 음성 이온화) m/z 366[M-H]⁻, (EI, 양성 이온화) m/z 390[M+Na]⁺

<115> c) 2-[3-(2-트리이소프로필실릴옥시-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-아세트아미드

<116> 50 mL의 디클로로메탄 중 1.6 g(4.38 mmol)의 화합물 b), 3.7 g(13.27 mmol)의 트리페닐클로로메탄, 3.7 mL(26.69 mmol)의 트리에틸아민과 535 mg(4.38 mmol)의 디메틸아미노페리딘의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고 혼합물을 3 부분의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 2 회 포화 염수로 1 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(1:2 n-헥산/에틸 아세테이트, 이어서 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 c)를 백색 거품으로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ

7.46 – 7.20 (m, 16H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.5,

4.7 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 4.5, 4.7 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.11 – 0.91 (m, 21H); MS (EI,

음성이온화) m/z 608 [M-H]⁻, (EI, 양성이온화) m/z 632 [M + Na]⁺

<117> d) 3-(1.Η.-인돌-3-일)-4-[3-(2-트리이소프로필실릴옥시-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온

<119> 18 mL의 THF 중 2.5 g(4.12 mmol)의 화합물 c)와 1.3 g(6.40 mmol)의 (1.Η.인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르의 용액에 t-BuOK의 1 M THF 용액 20.6 mL(20.6 mmol)을 실온에서 가한다. 반응 혼합물을 60 °C로 45 분간 가열한 후 RT로 방냉한다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한다. 층을 분리한다. 수층을 에틸 아세테이트로 3 회 추출한다. 합해진 유기 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 2 회 포화 염수로 1 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(2:1 n-헥산/에틸 아세테이트, 이어서 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 d)를 주황색 거품으로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.90 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H),

7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 15H), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.6

Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.65

(dd, *J* = 4.1, 5.1 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.04 – 0.87 (m, 21H); MS (EI, 음성이온화)

m/z 761 [M-H]⁻, 518 [M-Ph₃C]⁺, (EI, 양성이온화) m/z 785 [M + Na]⁺

<121> e) 3-(1.Η.-인돌-3-일)-4-[3-(2-하이드록시-에톡시)-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온

<122> 15 mL의 THF 중 1.8 g의 화합물 d)의 교반되고 냉각된(0 °C) 용액에 TBAF의 1 M THF 용액 7.1 mL(7.1 mmol)을 가한다. 45 분 후, 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한다. 층을 분리한다. 수층을 3 부분의 에틸 아세테이트로 추출한다. 합해진 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 2 회, 포화 염수로 1 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(1:1 n-헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 e)를 주황색 거품으로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 15H), 7.13 (dd, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.37 (s, 4H); MS (EI, 음성이온화) m/z 605 [M-H]⁺, 362 [M-Ph₃O]⁺, (EI, 양성 이온화) m/z 629 [M + Na]⁺, 645 [M + K]⁺

<123>

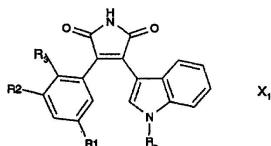
f) 3-(1H-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시)-에톡시]-5-트리페닐메톡시-페닐]-페롤-2,5-디온

<125>

20 mL의 THFA 중 화합물 e), 1.0 g(5.74 mmol)의 메탄설휘트리페닐선포닐수용액과 0.76 mL(9.42 mmol)의 피리딘의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한다. 층을 분리한다. 수층을 3 부분의 에틸 아세테이트로 추출한다. 합해진 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 2 회, 포화 염수로 1 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(1:2 n-헥산/에틸 아세테이트, 이어서 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 f)를 주황색 오일로 얻는다.

<126>

R₁과 R₂가 표 1에 정의된 바와 같은 화학식 X₁의 화합물을 실시예 1의 과정에 따르되 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다:



<127>

OH 치환체를 포함하지 않는 출발물질은 실시예 1에 표시된 바와 같은 보호 단계 없이 제조될 수 있다.

표 1a

실시예	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M.S. 데이터
2	OH	H	H	H	M ⁺ 304
3	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 390

<129>

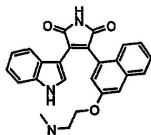
표 1b

4	-O-CH ₂ -4-페리딜	H	H	H	MH ⁺ 396
5	-O-CH ₂ -3-페리딜	H	H	H	MH ⁺ 396
6	-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H	M ⁺ 348
7	-O-CH ₂ -CH ₂ -페리딜-1-일	H	H	H	MH ⁺ 418
8	-O-CH ₂ -CH ₂ -(4-메틸-페페라진-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 431
9	-O-CH ₂ -CH ₂ -(모르폴린-4-일)	H	H	H	MH ⁺ 418
10	-O-CH ₂ -CH ₂ -(4-(2-하이드록시에틸)-페페라진-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 461
11	-O-CH ₂ -CH ₂ -(이미다졸-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 399
12	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 376
13	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) HO-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	MH ⁺ 406
14	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(벤질) HO-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	MH ⁺ 482
15	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂	H	H	H	MH ⁺ 436
16	-O-CH ₂ -CH ₂ -(페롤리딘-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 402
17	-O-CH ₂ -(1-메틸-페페리딘-3-일)	H	H	H	MH ⁺ 416
18	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 346
19	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-O-CH ₂ -CH ₃	H	H	M ⁺ 419
20	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-O-CH ₃	H	H	MH ⁺ 406
21	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	-O-CH ₃	H	(M+H) ⁺ 417
22	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	H	H	(M+H) ⁺ 387
23	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	H	CH ₃	(M+H) ⁺ 401
24	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	CH ₃	H	(M+H) ⁺ 401
25	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	CH ₃	CH ₃	(M+H) ⁺ 415
26	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	Cl	H	(M+H) ⁺ 421
27	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	Cl	CH ₃	(M+H) ⁺ 435

<130>

<131>

실시예 28: 3-(1. H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온



<132>

<133>

디메틸아민의 33% 에탄올 용액 20 mL 중 2.10 g(4.41 mmol)의 3-(1. H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온의 혼탁액을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 감압 하에 제거한다. 목적 물질을 1:1 아세토니트릴/물로 결정화하고 여과하여, 1:1 아세토니트릴/물, 디에틸에테르와 n-헥산으로 세척한다. 이 과정으로 표제 화합물을 주홍색 결정성 고체로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.84 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 5.5, 5.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 173.3, 173.2, 156.3, 137.1, 136.6, 135.3, 132.2, 131.6, 128.6, 128.1, 127.7, 127.3, 126.4, 125.6, 124.7, 122.8, 121.9, 121.3, 120.7, 112.9, 109.2, 105.9, 66.8, 58.4, 46.4; IR (KBr) 3244, 1698, 1629, 1597, 1220, 1039.

<134>

<135>

출발물질로 사용된 3-(1. H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온을 아래와 같이 제조할 수 있다:

<136>

a) 1-브로모-3-(2-트리이소프로필실릴옥시-에톡시)-나프탈렌

<137>

50 mL의 디메틸포름아미드 중 4.38 g(19.6 mmol)의 1-브로모-나프탈렌-3-올(M. S. Newman, V. Sankaran, D. R. Olson, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 3237-3242의 과정에 따라 제조), 5.52 g(19.6 mmol)의 1-브로모-2-트리이소프로필실릴옥시-에탄, 13.56 g(98.1 mmol)의 탄산칼륨과 1.45 g(3.9 mmol)의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 교반된 혼합물을 60 °C로 4 시간 동안 가열한다. 그 후 추가로 0.55 g(2.0 mmol)의 1-브로모-2-트리이소프로필

실릴옥시-에탄을 가하고 교반을 1 시간 동안 60 °C에서 계속한 후, TLC 분석으로 1-브로모-나프탈렌-3-올의 완전한 소모를 확인한다. 혼합물을 실온으로 방냉하고 염수를 가한다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 용액을 염수로 2 회 세척하고 합해진 수층을 에틸 아세테이트로 역추출한다. 유기층을 합하고, 건조하여, 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 오일상의 갈색 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(97.5:2.5 n-헥산/디에틸에테르)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻는다.

<138> b) 옥소-[3-(2-트리이소프로필실릴옥시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-아세트산 메틸 에스테르

<139> 15 mL의 THF 중 단계 a)의 화합물 1.59 g의 교반되고 냉각된(-78 °C) 용액에 n-BuLi의 1.6 M n-헥산 용액 2.6 mL(4.13 mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 5 mL의 THF 중 886 mg(7.50 mmol)의 디메틸 옥살레이트 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 30 분 동안 -78 °C에서 교반한 후, 0 °C로 가온하고, 교반을 그 온도에서 3 시간 동안 계속한다. 그 후, 추가로 1 mL의 THF 중 132 mg(1.12 mmol)의 디메틸옥살레이트를 가한다. 교반을 1 시간 동안 0 °C에서 계속하고, 포화 염화암모늄 수용액을 가하여 반응을 중지시킨다. 에틸 아세테이트를 가하고 층을 분리한다. 유기층을 포화 염수로 2 회 세척한다. 수층을 합하고 에틸 아세테이트로 한번 더 추출한다. 합해진 유기 용액을 건조시키고, 여과하여 감압 하에 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(95:5 n-헥산/디에틸에테르)로 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 오일로 얻는다.

<140> c) 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-트리이소프로필실라닐옥시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온

<141> 10 mL의 THF 중 1.070 g의 단계 b)의 화합물과 0.436 g(2.50 mmol)의 2-(1. H.-인돌-3-일)-아세트아미드의 용액에 RT에서 tBuOK의 1 M THF 용액 12.5 mL(12.5 mmol)을 가한다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 60 °C로 4 시간 동안 가열한 후 실온으로 방냉한다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 포화 염수로 2 회 세척한다. 수층을 합하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 합해진 유기 추출물을 건조하고, 여과하여 감압 하에 농축한다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(60:40 n-헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 상기 표제 화합물을 주홍색 고체로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.4, 7.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 4.3, 4.5 Hz, 2H), 1.16 – 0.92 (m, 21H); IR (KBr) 3346, 1710 cm⁻¹; MS (EI, 음성이온화) m/z 553 [M - H]⁺, (EI, 양성이온화) m/z 574 [2M + K + H]²⁺, 577 [M + Na]⁺

<142> d) 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-하이드록시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온

<144> 10 mL의 THF 중 807 mg(1.45 mmol)의 단계 c)의 화합물의 교반되고 냉각된(0 °C) 용액에 TBAF의 1 M THF 용액 4.4 mL(4.40 mmol)를 가한다. 1 시간 후, 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 포화 염수로 2 회 세척한다. 수층을 합하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 합해진 에틸 아세테이트 용액을 건조하고, 여과하여 감압 하에 농축시킨다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트)로 정제하여 상기 표제 화합물을 주홍색 고체로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.4, 7.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.76 (m, 2H); IR (KBr) 1705 cm⁻¹; MS (EI, 음성이온화) m/z 397 [M-H]⁺, (EI, 양성이온화) m/z 418 [2M + K + H]²⁺, 421 [M + Na]⁺

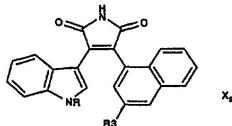
<146> e) 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(2-메탄설포닐옥시-에톡시)-나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온

<147> 25 mL의 THF 중 1.99 g(5.00 mmol)의 단계 d)의 화합물, 2.18 g(12.50 mmol)의 메탄설폰 무수물과 1.6 mL (19.80 mmol)의 피리딘의 혼합물을 60 °C로 1 시간 가열한다. 반응 혼합물을 RT로 방냉하고 여과한다. 여액을 감압 하에 농축한다. 그 후 목적물질을 디에틸에테르로 결정화하고, 여과하여 1 부분의 디에틸에테르, 2 부분의 물과 또 다른 1 부분의 디에틸에테르로 추출한다. 이 과정으로 상기 표제 화합물을 주홍색 결정으로 얻는다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.83 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 7.4, 7.8 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 3.9, 4.1 Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.21 (s, 3H); MS (EI, 음성이온화) *m/z* 475 [M-H]⁺, (EI, 양성이온화) *m/z* 499 [M + Na]⁺

<148>

<149> R₃가 표 2에 정의된 바와 같은 화학식 X₂의 화합물을 실시예 28의 과정에 따르되 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다:



<150>

표 2

Ex.	R ₃	R	M.S. Data
29	-O-CH ₂ -CH ₂ - <i>(페리디닐-1-일)</i>	H	MH ⁺ 452
30	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) HO-CH ₂ -CH ₂	H	MH ⁺ 456
31	-O-CH ₃	H	(M-H) ⁻ 367
32	OH	H	(M-H) ⁻ 353
33	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	MH ⁺ 440
34	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)- 사이클로프로필	H	MH ⁺ 452
35	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)- 사이클로프로필	CH ₃	MH ⁺ 466
36	-O-(CH ₂) ₂ -NH-사이클로프로필	CH ₃	(M+H) ⁺ 452
37	-OCH ₂ - NHCH ₃	H	(M+H) ⁺ 438.2 (M-H) ⁻ 436.3
38	-OCH ₂ - NHCH ₃	CH ₃	(M+H) ⁺ 452.3
39	(4-메틸-페페라진-1-일)	H	(M+H) ⁺ 437 (M-H) ⁻ 435
40	(4-메틸-페페라진-1-일)	CH ₃	(M+H) ⁺ 451
41	1-페페라지닐	H	(M+H) ⁺ 423 (M-H) ⁻ 421
42	1-페페라지닐	CH ₃	(M+H) ⁺ 437 (M-H) ⁻ 435
43	-(4-포밀-페페라진-1-일)	CH ₃	(M+H) ⁺ 465 (M+Na) ⁺ 487
44	O-(CH ₂) ₂ - <i>(페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 466
45	O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)(n-Bu)	H	(M+H) ⁺ 468
46	O-(CH ₂) ₂ -NH-사이클로헥실	H	(M+H) ⁺ 480
47	O-(CH ₂) ₂ - <i>(4-메틸-페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 480
48	O-(CH ₂) ₂ - <i>(rac-2-메틸-페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 466
49	O-(CH ₂) ₂ - <i>(4-하이드록시-페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 482
50	O-(CH ₂) ₂ - <i>((S)-2-하이드록시-메틸-페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 482
51	O-(CH ₂) ₂ - <i>[4-(페페리딘-1-일)-페페리딘-1-일]</i>	H	(M+H) ⁺ 549
52	O-(CH ₂) ₂ - <i>(rac-3-하이드록시-페페리딘-1-일)</i>	H	(M+H) ⁺ 482

<151>

<152> 라세메이트인 실시예 48과 52의 화합물을 또한 상응하는 시스 또는 트랜스 출발물질을 사용하여 순수한 시스 또는 트랜스 에난티오머 형태로 제조할 수 있다.

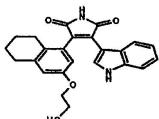
<153>

동일한 것이 실시예 50의 시스 이성체에도 적용된다: 그것은 또한 라세메이트로나 순수한 트랜스 형태로 제조될 수 있다.

<154>

실시예 53:

<155> 3-[3-(2-하이드록시-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-4-(1.H.인돌-3-일)-페롤-2, 5-디온



<156>

<157> 3-[3-(2-t-부톡시-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-4-(1.H.-인돌-3-일)-페롤-2,5-디온을 TFA/H₂O(5 mL, 95/5)로 RT에서 15 분간 처리한다. 반응 혼합물을 빙냉 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고 생성된 혼탁액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 이동상으로 사이클로-헥산/에틸 아세테이트(2/1)를 사용하여 실리카겔 상에서 정제한 후 순수한 표제 화합물을 주황색 분말로 얻는다. M[†] 403(ES[†])

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (bs, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 1.47 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.32 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 7.33 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 2.69 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 4.77 (t, 1H, J = 5.38 Hz), 3.87 (m, 2H), 3.62 (q, 2H, J = 5.38 Hz), 2.67 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 2H)

<158>

<159> 출발물질로 사용되는, 3-[3-(2-t-부톡시-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-4-(1.H.-인돌-3-일)-페롤-2,5-디온을 아래와 같이 제조한다.

<160> a) 8-브로모-6-아세틸테트라린

<161> AlCl₃(9.9 g, 75 mmol)에 6-아세틸테트라린(5.25 g, 30 mmol)을 RT에서 기계적으로 교반하면서 적가한다. 70 °C에서 20 분 후, 반응을 RT로 냉각시키고 Br₂ (5.76 g [=1.86 mL], 36 mmol)로 소량씩 30 분에 걸쳐 처리한다. 그 후, 혼합물을 추가로 60 분 동안 85 °C에서 교반한다. RT로 냉각시키고 빙수(450 mL)를 첨가한 후, 화합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 사이클로-헥산/에틸 아세테이트 2/1 내지 1/1 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 목적물질을 담황색 고체로 얻는다.

<162> b) 8-브로모-테트라린-6-일 아세테이트

<163> 단계 a)의 화합물(7.28 g, 28.75 mmol)을 CH₂Cl₂(60 mL)에 용해시킨다. 2 당량의 m-클로로페벤조산(11.7 g, FLUKA 25800, 70%)을 RT에서 가하고 황산나트륨(5 g)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 트리플루오로메탄설�onium(250 μL, 2.88 mmol)으로 처리한다. 반응을 RT에서 16 시간 유지한다. 박막 제어 후, m-클로로페벤조산(2.25 g, 11 mmol), 황산나트륨(2 g)과 트리플루오로메탄설�onium(50 μL, 0.57 mmol)을 반응물에 가한다(6 시간 내에 2 회). 유기층을 여과하고 나트륨 티오설파이트 수용액으로 3 회 추출한다. 화합물을 사이클로-헥산/에틸 아세테이트 2/1 내지 1/1 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 목적물질을 무색 오일로 얻는다.

<164> c) 5,6,7,8-테트라하이드로-4-브로모-2-나프톨

<165> 단계 b)의 화합물(6.1 g, 22.66 mmol)을 MeOH(200 mL)에 RT에서 가한다. 메탄올(22.7 mL) 중 1 N 나트륨 메톡사이드를 15 분간 교반한다. 반응 혼합물이 중성이 될 때까지, 앰버라이트 IR-120(H⁺-형태)을 혼합물에 가한다. 이온 교환체를 여과하고, 용매를 증발시켜 조 목적물질을 더 이상의 정제 없이 담황색 고체로 분리한다.

<166> d) 2-(2-t-부톡시-에톡시)-4-브로모-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌

<167> 단계 c)의 화합물(2.8 g, 12.33 mmol)을 THF(100 mL)에 RT에서 가한다. 트리페닐포스핀(16.82 g, 64.13 mmol)과 (10 분 후) 디이소프로필아조디카복실레이트(11.66 mL, 59.2 mmol)를 가하고 혼합물을 14 시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고 잔사를 이동상으로 사이클로헥산(100%) 내지 사이클로헥산/메틸렌 클로라이드(1/1)를 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여, 목적물질을 담황색 고체로 얻는다.

<168> e) 3-(2-t-부톡시-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일-옥소-아세트산 메틸 에스테르

<169> 단계 d)의 화합물(2.61 g, 7.96 mmol)을 건조 THF(70 mL)에 RT에서 녹이고 -70 °C로 냉각한다. 부틸리튬(5.5 mL, 8.76 mmol, 헥산 중 1.6 M)을 반응 혼합물에 불활성 대기(아르곤) 하에서 적가한다. 5 mL의 건조 THF 중 디메틸 옥살레이트(1.9 g, 15.92 mmol)을 반응 혼합물에 가하고 반응물을 RT로 가온한다. 반응 혼합물을 티트

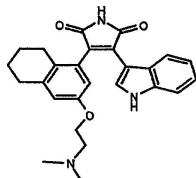
리졸 완충액(pH 7)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 건조하고 화합물을 이동상으로 사이클로헥산/메틸렌 클로라이드 1/2을 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 목적물질을 백색 고체로 얻는다.

<170> f) 3-[3-(2-*t*-부톡시-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-4-(1. *H*-인돌-3-일)-페롤-2,5-디온

<171> 단계 e)의 화합물(1 g, 2.99 mmol)과 인돌-3-아세트아미드(270 mg, 1.49 mmol)를 THF(10 mL)에 가하고 가열 환류시킨다. *t*-BuOK(6 mL, 6 mmol, THF 중 1 M)를 아르곤 하에 적가하고 반응물을 1 시간 동안 환류 하에 유지시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출한다. 유기층을 건조시키고 더 이상의 정제 없이 용매를 제거하여 화합물을 주황색 고체로 얻는다.

<172> 실시예 54:

<173> 3-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-4-(1. *H*-인돌-3-일)-페롤-2,5-디온



<174>

<175> 실시예 53의 화합물(380 mg, 0.94 mmol)을 225 μL 의 피리딘(2.8 mmol)을 함유하는 메틸렌 클로라이드(20 mL)에 혼탁시킨다. 메탄설휠 무수물(393 mg, 2.26 mmol)을 가한 후, 반응 혼합물을 RT에서 14 시간 동안 유지시킨다. 반응물을 1 N HCl 수용액으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜 용매를 감압 하에 제거한다. 잔사를 THF에 용해시킨 후 디메틸아민 수용액(2.5 mL)으로 처리한다. 96 시간 후, 용매를 제거하고 실리카겔 크로마토그래피(이동상으로 메탄올/에틸아세테이트 1/1)에 의해 순수한 표제 화합물을 주황색 분말로 얻는다. MH^+ : 430(ES $^+$)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, J = 0.40 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 7.33 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.69 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 3.98 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.41 (m, 2H)

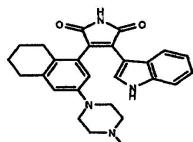
<176>

<177> 실시예 55A: 3-(1. *H*-인돌-3-일)-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온

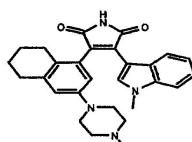
<178> 실시예 53(단계 f)과 유사하게, 표제 화합물을 2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-아세트아미드를 (1. *H*-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르와 축합시켜 제조한다. MH^+ 441(ES $^+$)

<179> 실시예 55B: 3-(1-메틸-1. *H*-인돌-3-일)-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일]-페롤-2,5-디온

<180> 실시예 53(단계 f)과 유사하게, 표제 화합물을 2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-아세트아미드를 (1-메틸-1. *H*-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르와 축합시켜 제조한다. MH^+ : 455(ES $^+$)



실시예 55A



실시예 55B

<181> 출발물질로 사용된, 2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-아세트아미드를 아래와 같이 제조한다:

<183> a) 5-브로모-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌

<184> 5,6,7,8-테트라하이드로-4-브로모-2-나프톨(7 g, 30.8 mmol; 실시예 29의 단계 c))을 건조 아세톤(100 mL)에 용해시키고 K_2CO_3 (15 g, 0.11 mol)와 메틸요오다이드(7.25 mL, 0.13 mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 유지한다. 여과하고 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔(메틸렌 클로라이드/사이클로헥산 1/1) 상에서 정제하여 상기 화합물을 백색 고체로 얻는다.

<185> b) (3-메톡시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트산 에틸 에스테르

<186> DMF(110 mL) 중 단계 a)(2.75 g, 11.4 mmol)의 화합물의 용액에 α -(트리부틸스테닐)아세테이트(5.5 g, 14.8 mmol)와 디클로로비스(트리- α -톨릴포스핀)-팔라듐을 가한다. 반응물을 아르곤 하에 80 °C에서 밤새 유지한다. DMF를 감압 하에 제거하고 조 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 $NaHCO_3$ 수용액(6%)으로 추출한다. 유기층을 건조하고, 농축하여 실리카겔(메틸렌 클로라이드/사이클로헥산 1/1) 상에서 정제하여 순수 화합물을 얻는다.

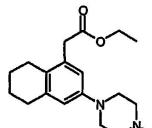
<187> c) (3-하이드록시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트산 에틸 에스테르

<188> DL-메티오닌(1.11 g, 7.5 mmol)과 단계 b)의 화합물을 메탄설폰산(9 mL)에 녹이고 RT에서 밤새 유지시킨다. 반응물을 냉장 포화 $NaCl$ 용액에 붓고 메틸렌 클로라이드로 3 회 세척한다. 유기층을 건조시키고, 농축하여 실리카겔(메틸렌 클로라이드/메탄올 95/5) 상에서 정제하여 순수한 화합물을 얻는다.

<189> d) (3-트리플루오로메탄설포닐옥시-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세트산 에틸 에스테르

<190> 피리딘(2 mL) 중 단계 c)의 화합물(940 mg, 4 mmol)의 용액에 0 °C에서 트리플루오로메탄설폰 무수물(720 μ L, 4.4 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 유지시킨다. 반응물을 냉수에 붓고 디에틸에테르로 3 회 세척한다. 유기층을 건조시키고, 농축하여 실리카겔(메틸렌 클로라이드) 상에서 정제하여 상기 화합물을 얻는다.

<191> e) [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-아세트산 에틸 에스테르



<192>

<193> 건조 THF(10 mL) 중 단계 d)의 화합물(0.5 g, 1.36 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (405 mg, 1.90 mmol), N-메틸피페라진(180 μ L, 163 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤아세톤)-디팔라듐(0)(60 mg, 0.07 mmol)과 2-(디- t -부틸포스피노)비페닐(21 mg, 0.07 mmol)을 아르곤 하에 가한다. 반응물을 아르곤 하에 80 °C에서 24 시간 동안 유지시킨다. 여과 후, DMF를 감압 하에 제거하고 조 잔사를 실리카겔(메틸렌 클로라이드/메탄올 95/5) 상에서 정제하여 순수한 상기 화합물을 얻는다.

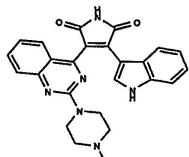
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 2.20 Hz), 4.15 (q, 2H, J = 7.34 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.17 (t, 4H, J = 5.13 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 6.11 Hz), 2.57 (t, 4H, J = 4.90 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.25 (t, 3H, J = 7.10 Hz)

<194>

f) 2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌-1-일]-아세트아미드

<195> 메탄올/ NH_3 (4 몰) 중 단계 e)의 화합물(394 mg, 1.2 mmol)의 용액을 오토클레이브로 끓기고 120 °C에서 48 시간 동안 유지시킨다. 냉각 후, 반응물을 농축시키고 조 잔사를 실리카겔(메틸렌 클로라이드/메탄올 90/105) 상에서 정제하여 순수한 표제 화합물을 얻는다.

<197> 실시예 56: 3-(1H-인돌-3-일)-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴나졸린-4-일] 피롤-2,5-디온



<198>

<199> 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드(213 mg, 0.75 mmol)과 3-인돌글리옥실산 메틸 에스테르(167 mg, 1.1 eq.)를 THF(15 mL)에 녹인다. 혼탁액에 0 °C에서 t-BuOK의 1.0 M THF 용액(2.25 mL, 3.0 eq.)을 적가한다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 두번째 부분의 글리옥실레이트(30 mg, 0.2 eq.)와 t-BuOK(0.5 mL)를 가하고 혼합물을 RT에서 24 시간 교반한다. AcOEt를 가하고 유기층을 NaHCO₃ 1.0 M 수용액과 염수로 세척한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 증발시킨다. 잔사를 FCC(Et₂O/MeOH/NH₄OH 수용액 90:10:1)로 정제하여 표제 화합물을 주홍색 분말로 얻는다. ESI-MS: 437[M-H]⁺;

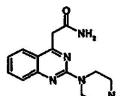
¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 11.29 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H).

<200>

<201> 생성된 화합물을 에탄올에 녹이고 1.2 당량의 아세트산을 가한다. 용매를 감압 하에 증류시켜 아세테이트 염을 얻는다.

<202>

출발물질로 사용된 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 아래와 같이 제조할 수 있다:



<203>

<204> a) POCl₃(37.0 mL) 중 1H,3H-퀴나졸린-2,4-디온(10.0 g, 61.7 mmol)의 용액에 N,N-디메틸아닐린(7.8 mL, 1.0 eq.)을 적가한다. 혼합물을 110 °C로 가열하고 35 시간 동안 환류시킨다. 용액을 RT로 냉각시키고 빙수 혼합물에 붓는다. 침전물을 여과하고 H₂O로 세척한다. 고체를 AcOEt에 재용해시키고 H₂O와 염수로 세척한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 톨루엔/펜탄으로 재결정화시킬 수 있는 조 2,4-디클로로-퀴나졸린을 얻는다. E1-MS: 198[M-H]⁺, 163[M-Cl]⁺;

<205>

b) THF(25 mL)에 용해된 에틸 아세토아세테이트(5.08 mL, 2.0 eq.)를 THF (25 mL) 중 NaH(60%, 1.04 g, 1.3 eq.)의 혼탁액에 0 °C에서 적가한다. 용액을 30 분간 0 °C에서 교반하고 용매를 증발시킨다. 잔사를 톨루엔(125 mL)에 재용해시키고 2,4-디클로로-퀴나졸린(4.0 g, 20.0 mmol)을 가한다. 혼합물을 30 분 동안 환류 하에 교반하고 톨루엔을 증발시킨다. 오일상 잔사를 NH₄OH 25% 수용액(80 mL)에 재용해시키고 RT에서 밤새 교반한다. 모든 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 AcOEt(80 mL)에 모은다. 혼탁액을 15 분간 가열 환류시키고 0 °C로 냉각하고 여과하여 2-(2-클로로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드를 백색 고체로서 얻는다.

<206>

E1-MS: 221[M]⁺ 178; IR(KBr) ν_{max} 3302, 3138, 1681, 1542, 1388, 1287, 948, 771:

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 4.21 (s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H)

<207>

<208> c) 2-(2-클로로-퀴나졸린-4-일)-아세트아미드(221 mg, 1.0 mmol)를 1-메틸-2-피롤리디논(2.0 mL)에 녹이고 N-메틸피페라진(555 μL, 5.0 eq.)를 가한다. 혼합물을 45 분간 50 °C에서 가열한다. AcOEt를 가하고 혼탁액을 여과하여 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴나졸린-4-일]-아세트아미드를 백색 고체로서 얻는다.

<209>

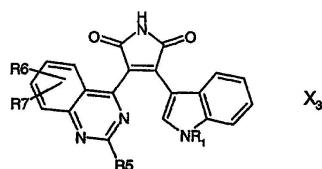
ESI-MS: 284[M-H]⁺, 241

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.24 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

; 7.63-7.72 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H);

<210>

R₁, R₅, R₆ 및 R₇이 아래 표 3에 정의된 바와 같은 화학식 X₃의 화합물을 실시예 56의 과정에 따르되 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다:



<212>

<213>

상기 화합물을 또한 적절한 경우 실시예 56에 기재된 바와 같이 아세테이드 염으로 전환시킬 수 있다.

표 3a

Ex.	R ₅	R ₁	R ₆ (위치 7 또는 8)	R ₇ (위치 5 또는 6)	M.S. 페이타
57	-OCH ₃	H	H	H	M ⁺ 370 (EI)
58	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	M ⁺ 383 (EI)
59	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂		H	H	(M-H) ⁻ 426 (ES ⁻)
60	-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H	(M-H) ⁻ 399 (ES ⁻)
61	-HN-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M-H) ⁻ 425 (ES ⁻)
62	-O-(1-메틸-피페리딘-4-일)	H	H	H	(M-H) ⁻ 452 (ES ⁻)
63	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M+H) ⁺ 442 (ES ⁺)
64	-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M-H) ⁻ 439 (ES ⁻)
65	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	7-OCH ₃	H	(M-H) ⁻ 467 (ES ⁻)
66	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	8-CH ₃	H	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
67	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	7-OCH ₃	6-OCH ₃	(M-H) ⁻ 497 (ES ⁻)
68	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	H	6-Cl	(M-H) ⁻ 471 (ES ⁻)
69	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	7-Cl	H	(M-H) ⁻ 471 (ES ⁻)
70	-1-피페라지닐	H	H	H	(M-H) ⁻ 423 (ES ⁻)
71	보르폴린-4-일	H	H	H	(M-H) ⁻ 424 (ES ⁻)
72	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	H	6-CH ₃	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
73	-[4-(2-하이드록시에틸)-피페라진-1-일]	H	H	H	(M-H) ⁻ 467 (ES ⁻)
74	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	H	6-F	M ⁺ 456 (EI)
75	(시스) 3,5-디메틸-1-피페라지닐	H	H	H	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
76	-4-N-(페리딘-4-일)-1-피페라지닐	H	H	H	(M-H) ⁻ 500 (ES ⁻)
77	(rac.) 3-메틸-피페라진-1-일	H	H	H	(M-H) ⁻ 437 (ES ⁻)
78	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	H	6-OCH ₃	(M-H) ⁻ 467 (ES ⁻)
79	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	H	6-OH	MH ⁺ 455
80	-(4-엔질-피페라진-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 515
81	(트랜스) 2,5-디메틸-1-피페라지닐	H	H	H	MH ⁺ 453
82	-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]	H	H	H	MH ⁺ 496
83	4-페닐-피페라진-1-일	H	H	H	(M-H) ⁻ 499
84	4-에틸-피페라진-1-일	H	H	H	MH ⁺ 453
85	4-이소프로필-피페라진-1-일	H	H	H	M ⁺ 466
86	-(4-메틸-피페라진-1-일)	H	7-F	H	MH ⁺ 457
87	-(4-메틸-피페라진-1-일)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 487

<214>

표 3b

88	1-페라지닐	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 473
89	(시스) 3,5-디메틸-페페라진-1-일	H	H	6-Cl	MH ⁺ 487
90	(시스) 3,5-디메틸-1-페페라지닐	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 501
91	(시스) 3,4,5-트리메틸-1-페페라지닐	H	H	6-Cl	MH ⁺ 501
92	(시스) 3,4,5-트리메틸-1-페페라지닐	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 515
93	-(4-메틸-페페라진-1-일)	H	H	5-CH ₃	MH ⁺ 453
94	-(4-에틸-페페라진-1-일)	H	H	6-Cl	MH ⁺ 487
95	-(4-이소프로필-1-페페라진-1-일)	H	H	6-Cl	MH ⁺ 501
96	-(4-에틸-페페라진-1-일)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 501
97	-(4-이소프로필-페페라진-1-일)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 515
98	-(4-사이클로프로필-페페라진-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 465
99	-(4,7-디아자-스페로[2.5]옥트-7-일)	H	H	H	MH ⁺ 451, MNa ⁺ 473
100	-(4,7-디아자-스페로[2.5]옥트-7-일)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 465, MK ⁺ 503
101	-(4-사이클로프로필-페페라진-1-일)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479
102	-(4-메틸-4,7-디아자-스페로[2.5]옥트-7-일)	H	H	H	MH ⁺ 465
103	-(4-메틸-3,3-디에틸-페페라진-1-일)	H	H	H	MH ⁺ 495
104	-(4-메틸-4,7-디아자-스페로[2.5]옥트-7-일)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479; MNa ⁺ 501
105	-(4-메틸-3,3-디에틸-페페라진-1-일)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 509
106	-(4-(1-메틸-사이클로프로필)-1-페페라지닐	H	H	H	MH ⁺ 479
107	-(4-(1-메틸-사이클로프로필)-1-페페라지닐	CH ₃	H	H	MH ⁺ 493; MNa ⁺ 515
108	1-페페라지닐	CH ₃	H	H	MH ⁺ 439
109	-(4-메틸-페페라진-1-일)	CH ₃	H	H	(M+H) ⁺ 453
110	-(4-메틸-페페라진-1-일)	2-하이드록시-에틸	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 517
111	(4-N-메틸-1-호모페페라지닐)	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
112	-(4-t-부틸-페페라진-1-일)	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 515
113	3-메틸-페페라진-1-일	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
114	-(4-t-부틸-페페라진-1-일)	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 519
115	-(4-메틸-4,7-디아자-스페로[2.5]옥트-7-일)	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 499
116	3-R-메틸-페페라진-1-일	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
117	3-S-메틸-페페라진-1-일	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
118	3,3-디메틸-1-페페라지닐	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 501
119	3,3-디메틸-1-페페라지닐	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487

표 3c

120	3,3-디메틸-1-페페라지닐	CH ₃	H	H	(M+H) ⁺ 467
121	3,3-디메틸-1-페페라지닐	H	H	H	(M-H) ⁻ 451
122	-(4-메틸-페페라진-1-일)	2-(CH ₃) ₂ N-에틸	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 544

<216> 라세메이트인 실시예 77의 화합물을 또한 상응하는 시스 또는 트랜스 출발물질을 사용하여 순수한 시스 또는 트랜스 에난티오머 형태로 제조할 수 있다. 동일한 것이 실시예 75, 89 내지 99의 시스 이성체와 실시예 81의 트랜스 이성체에도 적용된다: 그들은 또한 상응하는 출발물질을 사용하여 라세메이트 또는 순수한 트랜스 또는 시스 형태로 제조될 수 있다. 실시예 116과 117의 화합물을 또한 라세메이트로서 또는 상응하는 S 또는 R 이성체 형태로 제조할 수 있다.

<217> R, R₁ 및 R₂가 아래 표 4에 정의된 바와 같은 화학식 X₄의 화합물을 실시예 56의 과정에 따르되 적절히 치환된 (1-H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 제조할 수 있다:

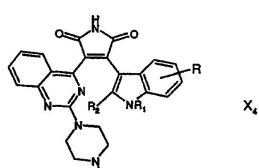


표 4a

Ex.	R	R ₁	R ₂	M.S. 테이타 (ESI-MS)
123	4-F	H	H	457 [M+H] ⁺
124	4-OMe	H	H	469 [M+H] ⁺
125	5-F	H	H	457 [M+H] ⁺
126	5-OMe	H	H	469 [M+H] ⁺
127	5-Cl	H	H	473 [M+H] ⁺
128	6-F	H	H	457 [M+H] ⁺
129	7-F	H	H	457 [M+H] ⁺
130	6-OCH ₃	H	H	469 [M+H] ⁺
131	6-Cl	H	H	473,475 [M+H] ⁺

<220>

표 4b

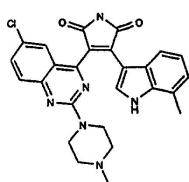
132	5-Br	H	H	517,519 (M ⁺)
133	4-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
134	4-Cl	H	H	473, 475 [M+H] ⁺
135	5-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
136	7-Br	H	H	517,519 (M ⁺)
137	7-Cl	H	H	473, 475 [M+H] ⁺
138	6-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
139	7-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
140	7-OCH ₃	H	H	469 [M+H] ⁺
141	4-Br	H	H	517, 519 [M+H] ⁺
142	6-Br	H	H	517, 519 [M+H] ⁺
143	H	CH ₃	CH ₃	MH ⁺ 467
144	H	H	CH ₃	MH ⁺ 453
145	5-OH	H	H	MH ⁺ 455
146	5-NO ₂	H	H	MH ⁺ 484
147	5-NHCH ₃	H	H	MH ⁺ 468
148	5-NH ₂	H	H	MH ⁺ 454

<221>

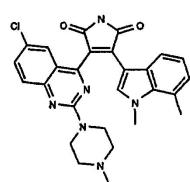
실시예 149A 및 149B:

<222>

화합물을 실시예 56의 과정에 따르되 적절히 치환된 (1.H.-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 제조할 수 있다:



실시예 149A

M⁺ 486

실시예 149B

M⁺ 500

<224>

출발물질로 사용된 (7-플루오로-1,H.-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를 아래와 같이 제조할 수 있다:

<225>

7-플루오로인돌(0.147g, 1.09 mmol)을 건조 THF(5mL)에 녹이고 용액을 0 °C로 냉각시킨다. 디클로로메탄(0.65 mL, 1.31 mmol) 중 2 M 옥살릴 클로라이드 용액을 가하고 혼합물을 추가로 10 분간 0 °C에서 그 후 실온에서 교반한다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 메탄올(10 mL)을 가한다. 혼합물을 추가로 18 시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 감압 하에 증발 건조시키고, 고체 잔사를 에틸 아세테이트:헥산(1:1)의 혼합물로 세척하고 고진공 하에서 건조시켜 (7-플루오로-1,H.-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를 얻는다. 목적물질을 추가 정제 없이 사용한다.

<226>

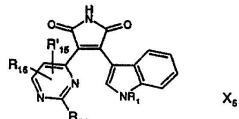
ESI-MS: 220 [M-H]⁺

<227>

실시예 123-148의 제조에 출발물질로 사용된 상응하는 치환된 (1.H.-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를

상응하는 인돌로부터 유사하게 제조하였다.

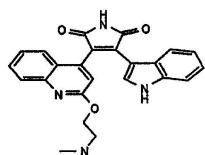
R, R₁, 및 R₂가 아래 표 5에 정의된 바와 같은 화학식 X₅의 화합물을 실시예 56의 과정에 따르되 적절히 치환된 (1.H.-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 제조할 수 있다:



五 5

Ex.	R ₁₄	R ₁₅	R' ₁₅	R ₁	M.S. 테이타
150	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	H	H	[M+H] ⁺ 389
151	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 403
152	-3,5-디메틸-1-페페라지닐	H	H	H	[M+H] ⁺ 403
153	-3,5-디메틸-1-페페라지닐	H	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
154	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	5-CH ₃	H	H	[M+H] ⁺ 403
155	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	5-CH ₃	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
156	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	6-CH ₃	H	H	[M+H] ⁺ 403
157	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	6-CH ₃	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
158	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	6-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	[M+H] ⁺ 431
159	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	6-CH ₃	5-CH ₃	H	[M+H] ⁺ 417
160	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	5-Cl	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 437
161	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	5-Cl	H	H	[M+H] ⁺ 423

실시 예 162: 3-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-퀴놀린-4-일]-4-(1,1-이디돌-3-일)-페놀-2,5-디온

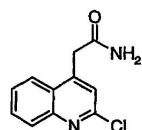


2-(2-클로로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드(110 mg, 0.5 mmol), 메틸 3-인돌글리옥실레이트(102 mg, 0.5 mmol)와 N,N-디메틸아미노에탄올(508 μ l, 10 eq.)을 건조 THF(5.0 mL)에 0 °C에서 녹인다. 1.0 M t.-BuOK(2.5 mL, 5 eq.)를 가하고 반응물을 80 °C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 실온으로 방냉하고 AcOEt(20 mL)로 세척하여 H₂O(10 mL)와 염수(5 mL)로 세척한다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 FCC(AcOEt/EtOH/28% NH₄OH 90:9:1)로 정제하여 적색 분말을 얻어, CHCl₂/Et₂O로 재결정화하여 순수한 표제 화합물을 얻는다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.20 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H);

ES-MS: 427 [M+H]⁺

출발물질로 사용된 2-(2-클로로-4-일)-아세트아미드를 아래와 같이 제조할 수 있다:

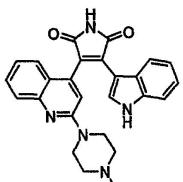


751에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시켜 2-(2-클로로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드를 고체로 얻는다.

<240> ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 3.88 (s, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)

<241> 실시예 163: 3-(1H-인돌-3-일)-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴놀린-4-일]-피롤-2,5-디온



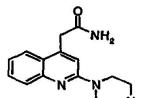
<242>

<243> 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴놀린-4-일]-아세트아미드(200mg, 0.70 mmol)와 메틸 3-인돌글리옥실레이트(143 mg, 0.70 mmol)를 DMF(7.0 mL)에 0 °C에서 녹인다. 1.0 M t-BuOK(3.52 mL, 5 eq.)를 가하고 반응물을 80 °C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, CH₂Cl₂(40 mL)로 회석하여 H₂O(2×10 mL)와 염수(5 mL)로 세척한다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시킨다. 잔사를 FCC(AcOEt/H₂O/AcOH 7:1:1)로 정제하여 아세테이트 염을 얻는다. 염을 AcOEt(20 mL)에 재용해시키고 포화 NaHCO₃ 수용액(2×10 mL)으로 세척한다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 표제 화합물을 적색 분말로 얻는다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.22 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 11.48 (br s, 1H);

ES-MS: 438 [M+H]⁺

<244> 출발물질로 사용된 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 아래와 같이 제조할 수 있다:



<245>

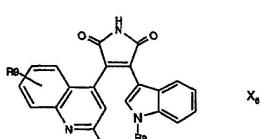
<246>

<247> 2-(2-클로로-퀴놀린-4-일)-아세트아미드(500 mg, 2.27 mmol)를 1-메틸-2-피롤리디논(3.0 mL)에 녹인다. N-메틸피페라진(1.3 mL, 5 eq.)을 가하고 반응물을 80 °C에서 48 시간 동안 교반한다. AcOEt(20 mL)를 가하고 침전물을 FCC(AcOEt/EtOH/28% NH₄OH 80:18:1)로 정제하여 2-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-퀴놀린-4-일]-아세트아미드를 고체로 얻는다.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);

ES-MS: 285 [M+H]⁺

<248> R₈ 및 R₉가 아래 표 6에 정의된 바와 같은 화학식 X₆의 화합물을 실시예 162나 실시예 163의 과정에 따르되 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다:



<250>

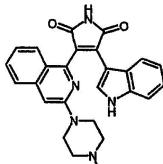
표 6

Ex.	R ₈	위치 -R ₉	R ₈	M.S 테이타
164	Cl	H	H	374 (M+H) ⁺
165	-OCH ₃	6-CH ₃	H	384 (M+H) ⁺
166	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H	441 (M+H) ⁺
167	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H	455 (M+H) ⁺
168	-OCH ₃	H	H	370 (M+H) ⁺
169	-OCH ₃	7-CH ₃	H	384 (M+H) ⁺
170	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	7-CH ₃	H	441 (M+H) ⁺
171	-(4-N-메틸)-1-피페라지닐	7-CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
172	-(4-N-메틸)-1-피페라지닐	7-CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺
173	-(4-N-메틸)-1-피페라지닐	H	CH ₃	438 (M+H) ⁺
174	-(4-N-메틸)-1-피페라지닐	6-CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
175	-(4-N-메틸)-1-피페라지닐	6-CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺
176	-(4-N-사이클로펜틸)-1-피페라지닐	H	CH ₃	506 (M+H) ⁺
177	-(4-N-사이클로펜틸)-1-피페라지닐	H	H	492 (M+H) ⁺
178	-(4-N-3-하이드록시프로필)-1-피페라지닐	H	H	482 (M+H) ⁺
179	-(4-N-3-디메틸아미노-프로필)	H	H	509 (M+H) ⁺
180	-(4-N-코리미딘-2-일)-1-피페라지닐	CH ₃	H	516 (M+H) ⁺

<251>

<252> 실시예 181:

<253> 3-(1.H.-인돌-3-일)-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-이소퀴놀린-1-일]-피롤-2,5-디온



<254>

<255> 3-(3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-4-(1.H.-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온(110 mg, 0.30 mmol)을 N-메틸피페라진(2.5 mL)에 녹이고 130 °C에서 24 시간 동안 유지시킨다. 과량의 N-메틸피페라진을 60 °C 고 진공에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 0.5 N H₂O 수용액으로 추출한다. 진주황색 수성상을 1 N NaOH로 pH 9로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축하고 실리카겔 상에서 이동상으로 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 50% (9/1/0.25)를 사용하여 정제한다. 표제 화합물을 갖는 분획을 모으고 NaHCO₃ 수용액(6%)으로 추출한다. 유기상을 분리하고 Na₂SO₄로 건조하고, 농축시켜 순수한 표제 화합물을 주황색 분말로 얻는다. M⁺: 438(ES⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 11.14 (broad, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 9.05 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 8.07 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.08 (s, 1H, J = 8.33 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 8.31 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 8.07 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.16 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 3.53 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)

<256>

<257> 출발물질로 사용된 3-(3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-4-(1.H.-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온을 아래와 같이 제조할 수 있다:

<258>

a) (3-클로로-이소퀴놀린-1-일)아세트산 에틸 에스테르를 Chem. Pharm. Bull., 15(5), 704(1967)의 T. Kametani 등에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<259>

b) (3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-아세트산 에틸 에스테르(2.5 g, 10 mmol)를 4 N NH₃/MeOH(50 mL)에 녹인다. 용액을 오토클레이브로 끓기고 120 °C에서 48 시간 유지시킨다. RT로 냉각한 후, 용매를 제거하고 생성된 조목적물질을 실리카겔 상에서 용출제로 메틸렌 클로라이드(100%)→메틸렌 클로라이드/메탄올(95/5)을 사용하여 정제하여, 2-(3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-아세트아미드를 담황색 고체로 얻는다.

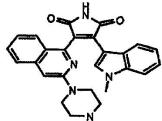
<260> c) 2-(3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-아세트아미드(440 mg, 2.5 mmol)와 메틸 3-인돌글리옥살레이트(1.0 g, 5 mmol)를 THF(10 mL)에 가하고 가열 환류시킨다. t-BuOK(10 mL, 10 mmol, THF 중 1 M)를 아르곤 하에서 적가하고 반응물을 1 시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 디에틸에테르로 처리하고 여과한 후 화합물을 주황색 고체로 분리한다. MH^+ : 375(ES $^+$)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.04 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.32 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 8.33 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 8.33 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 6.92 (t, 1H, J = 8.07 Hz), 6.48 (t, 1H, J = 7.33 Hz), 5.96 (d, 1H, J = 8.07 Hz)

<261>

<262>

실시예 182: 3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-이소퀴놀린-1-일]-피롤-2,5-디온



<263>

<264>

2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-이소퀴놀린-1-일]-아세트아미드(710mg, 2.5 mmole)와 메틸(1-메틸인돌릴)-3-글리옥살레이트(1.1 g, 5 mmol)를 상기 실시예 181 c)에 기재된 과정에 따라 THF 중에서 t-BuOK 존재하에 환류 하에 반응시킨다. 표제 화합물을 실시예 181 c)에 기재된 바와 같이 분리한다. MH^+ 452(ES $^+$)

<265>

출발물질로 사용된 2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-이소퀴놀린-1-일]-아세트아미드를 아래와 같이 제조한다:

<266>

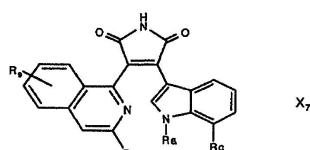
a) (3-클로로-이소퀴놀린-1-일)-아세트산 에틸 에스테르(13 g, 50 mmol)를 디옥산(150 mL)에 아르곤 하에서 녹인다. 이 용액에 BINAP(1.3 g, 2 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(1.3 g, 4 mmol), N-메틸피페라진(11 mL, 0.1 mol)과 t-BuONa(5.4 g, 55 mmol)를 가하고(아르곤 하) 반응물을 30 분간 환류시킨다. 냉각시킨 후 반응물을 메틸렌 클로라이드(300 mL)로 희석시키고 0.5 N HCl 수용액(300 mL)으로 추출한다. 여과 후, 수성상을 고체 중 탄산나트륨으로 pH 8.5로 조정하고 메틸렌 클로라이드(3×)로 추출한다. 합해진 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축한다. 생성된 조물질을 실리카겔 상에서 메틸렌 클로라이드(100%)→메틸렌 클로라이드/메탄올(90/10)을 용리제로 사용하여 목적물질을 담황색 고체로 얻는다.

<267>

b) DMF 중 [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-이소퀴놀린-1-일]-아세트산 에틸 에스테르(1.7 g, 5.4 mmol)의 용액에, 포름아미드(0.72 mL, 18.1 mmol)를 아르곤 하에 가한다. 100 °C로 가열한 후, MeONa의 5.4 N 메탄올 용액(1 mL)을 10 부분(각각 0.1 mL)으로 45 분에 걸쳐 가한다. 60 분 후, 100 °C에서 반응물을 RT로 냉각시키고 이소프로판올(100 mL)로 희석시킨다. 용매를 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 녹여 중탄산나트륨 수용액(5%)으로 추출한다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축한다. 생성된 조물질을 실리카겔 상에서 메틸렌 클로라이드/메탄올(90/10→80/20)를 용출제로 사용하여 정제하여 목적물질을 백색 고체로 얻는다.

<268>

R_a , R_c , R_8 및 R_9 가 아래 표 7에 정의된 바와 같은 화학식 X_7 의 화합물을 실시예 181의 과정에 따르되 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다:



<269>

표 7a

Ex.	R ₈	위치 -R ₉	R ₉	R _c	M.S 데이터
183	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	H	CH ₃	452 (M+H) ⁺
184	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	H	F	456 (M+H) ⁺
185	-1-페페라지닐	H	H	F	442 (M+H) ⁺
186	-(4-N-메틸)-1-호모페페라지닐	H	H	F	470 (M+H) ⁺
187	-(4-N-메틸)-1-호모페페라지닐	H	H	H	452 (M+H) ⁺
188	(rac.)-(3-메틸-1-페페라진-1-일)	H	H	H	438 (M+H) ⁺
189	1-페페라지닐	H	H	H	424 (M+H) ⁺
190	(4-N-이소프로필)-1-페페라지닐	H	H	H	466 (M+H) ⁺
191	3-메틸-1-페페라지닐	H	H	H	438 (M+H) ⁺
192	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	CH ₃	F	470 (M+H) ⁺
193	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
194	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	H	CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺

<270>

표 7b

195	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	7-Cl	H	H	473 (M+H) ⁺
196	-(4-N-메틸)-1-페페라지닐	7-Cl	CH ₃	H	487 (M+H) ⁺

<271>

예를 들어 인 비트로 및 인 비보 시험에서 나타나는 바와 같이, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 예를 들어 단백질 키나제 C(PKC), 예를 들어 α , β , δ , ϵ , η 또는 θ 활성과 같은 PKC 이소형을 억제하거나, 예를 들어 T-세포나 사이토카인, 예를 들어 IL-2에 의한 생산을 억제함으로써, 사이토카인, 예를 들어 IL-2에 대한 T-세포의 증식성 반응을 억제함으로써, T-세포 활성화 및 증식을 억제하는 유용한 약리학적 성질을 나타내므로, 치료에 적용된다.

A. 인 비트로

1. 단백질 키나제 C 어세이

화학식 I의 화합물을 상이한 PKC 이소형에 대한 그들의 활성을 공개된 방법(D. Geiges 등, Biochem. Pharmacol. 1997; 53: 865-875)에 따라 시험한다. 어세이를 Sigmacote(Sigma SL-2)로 미리 실리콘화한 96-웰 폴리프로필렌 마이크로타이터플레이트(Costar 3794)에서 수행한다. 반응 혼합물(50 μ l)은 20 mM 트리스-완충액 pH 7.4 + 0.1 % BSA 중에 10 μ l의 관련 PKC 이소자임을 25 μ l의 시험 화합물과, 200 μ g/ml 황산프로타민, 10 mM Mg(NO₃)₂, 10 M ATP(베링거 519987) 및 3750 Bq의 ³³P-ATP(Hartmann Analytic SFC301, 110 TBq/mmol)을 함유하는 혼합용액 15 μ l과 함께 함유한다. 인큐베이션을 15 분간 32 °C, 마이크로타이터플레이트 쉐이킹 인큐베이터(Biolabo Scientific Instruments)에서 수행한다. 반응을 10 μ l의 0.5 M Na₂EDTA, pH 7.4를 가하여 중지시킨다. 50 μ l의 혼합물을 미리 습윤화된 포스포셀룰로스지(Whatmann 3698-915) 상으로 온화한 압력 하에 피펫팅 한다. 도입되지 않은 ATP는 100 μ l bi-dist H₂O로 세척하여 제거한다. 종이를 0.5% H₃PO₄에서 15 간 2 회, 이어서 EtOH에서 5 분간 세척한다. 그 후 종이를 건조시키고 옴니필터(Packard 6005219)에 위치시키고, 탑카운트 방사성 계수기((Packard)에서 계수하기 전에 10 μ l/웰의 Microscint-0(Packard 6013611)로 중충시킨다. 상기 기재된 방법에 따라 1-1000 μ M 농도 범위에서 연속 희석된 억제제를 인큐베이션하여 통상적인 기준으로 IC₅₀ 측정을 수행한다. IC₅₀ 값을 포물 곡선 피팅에 의해 그래프로부터 계산한다.

2. 단백질 키나제 C θ 어세이

인간 재조합 PKC θ 를 상기한 바와 같은 어세이 조건 하에 사용한다. 이 어세이에서, 화학식 I의 화합물은 PKC θ 를 IC₅₀<1 μ M로 억제한다. 이 어세이에서 실시예 56의 화합물은 PKC θ 를 IC₅₀<10 nM로 억제한다.

3. 단백질 키나제 C α 어세이

인간 재조합 PKC α 를 Oxford Biomedical Research로부터 얻고 상기 섹션 A. 1에 기재된 어세이 조건 하에서 사용한다: 이 어세이에서 실시예 100의 화합물은 PKC α 를 39±15 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

<280> 4. 단백질 키나제 C β 1 어세이

인간 재조합 PKC β 1을 Oxford Biomedical Research로부터 얻고 상기 섹션 A. 1에 기재된 어세이 조건 하에서 사용한다: 이 어세이에서 실시예 163의 화합물은 PKC β 1을 8 ± 2 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

<282> 5. 단백질 키나제 C δ 어세이

인간 재조합 PKC δ 를 Oxford Biomedical Research로부터 얻고 상기 섹션 A. 1에 기재된 어세이 조건 하에서 사용한다: 이 어세이에서 실시예 181의 화합물은 PKC δ 를 18 ± 8 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

<284> 6. 단백질 키나제 C ε 어세이

인간 재조합 PKC ε 을 Oxford Biomedical Research로부터 얻고 상기 섹션 A. 1에 기재된 어세이 조건 하에서 사용한다: 이 어세이에서 실시예 139의 화합물은 PKC ε 을 20 ± 7 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

<286> 7. 단백질 키나제 C η 어세이

인간 재조합 PKC η 을 PanVera로부터 얻고 상기 섹션 A. 1에 기재된 어세이 조건 하에서 사용한다: 이 어세이에서 실시예 85의 화합물은 PKC η 을 50 ± 9 nM의 IC₅₀으로 억제한다.

<288> 8. CD28 동시자극 어세이

어세이를 Baumann G 등, Transplant. Proc. 1992; 24: 43-8에 기재된 바와 같이 인간 인터류킨-2 프로모터/리포터 유전자 제작물로 형질전환되고, β -갈락토시다제 유전자가 루시페라제 유전자로 대체된(de Wet J. 등, Mol. Cell Biol. 1987, 7 (2), 725-737) Jurkat 세포로 수행한다. 세포를 고상 커플링된 항체 또는 포볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 및 Ca⁺⁺ 이오노포어 이오노마이신으로 아래와 같이 자극한다. 항체-매개된 자극을 위해 마이크로라이트 TM1 마이크로타이터 플레이트(Dynatech)를 웰 당 55 μ l의 인산 완충 염수(PBS) 중 3 μ g/ml의 염소 항-마우스 IgG Fc 항체(Jackson)로 3 시간 동안 실온에서 코팅한다. 항체를 제거한 후 PBS(웰 당 300 μ l) 중 2% 소 혈청 알부민(BSA)으로 2 시간 동안 실온에서 인큐베이션하여 플레이트를 차단한다. 웰 당 300 μ l의 PBS로 3 회 세척한 후, 50 μ l 2% BSA/PBS 중 10 ng/ml의 항-T 세포 수용체 항체(WT31, Becton & Dickinson)와 300 ng/ml의 항-CD28 항체(15E8)를 자극 항체로서 가하고 밤새 4 °C에서 인큐베이션한다. 마지막으로 플레이트를 웰 당 300 μ l의 PBS로 3 회 세척한다. 어세이 배지(50 μ M 2-머캅토에탄올, 100 유닛/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640/10% 송아지 태아 혈청(FCS)) 중 3-배 희석된 시험 화합물 7 개를 이중으로 별도의 플레이트에서 제조하고, 형질감염된 Jurkat 세포(클론 K22 290-H23)와 혼합하여 30 분간 37 °C, 5% CO₂에서 인큐베이션한다. 그 후 1×10^5 세포를 함유하는 100 μ l의 이 혼합물을 항체 코팅된 어세이 플레이트로 옮긴다. 동시에 100 μ l를 40 ng/ml PMA와 2 μ M 이오노마이신으로 인큐베이션한다. 37 °C, 5% CO₂에서 5.5 시간 동안 인큐베이션한 후, 루시페라제의 농도를 생물발광 측정에 의해 결정한다. 플레이트를 10 분간 500 g에서 원심분리하고 상등액을 플리킹으로 제거한다. 25 mM 트리스-포스페이트, pH 7.8, 2 mM DTT, 2 mM 1,2-디아미노사이클로헥산-N,N,N',N-테트라아세트산, 10%(v/v) 글리세롤 및 1%(v/v) 트리톤 X-100을 함유하는 용균 완충액을 가한다(웰 당 20 μ l). 플레이트를 실온에서 10 분간 일정하게 진탕하면서 인큐베이션한다. 20 mM 트리신, 1.07 mM (MgCO₃)₄Mg(OH)₂ × 5H₂O, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT, 270 μ M 조효소 A, 470 μ M 루시페린(Chemie Brunschwig AG), 530 μ M ATP, pH 7.8을 함유하는 루시페라제 반응 완충액을 웰 당 50 μ l 자동 첨가한 후, 루시페라제 활성을 생물발광 판독기(Labsystem, Helsinki, Finland)로 측정한다. 래그 타임은 0.5 초이고, 총 측정시간은 1 또는 2 초이다. 낮은 대조값은 항-T 세포 수용체- 또는 PMA-자극된 세포로부터의 가벼운 단위이고, 높은 대조값은 시험 샘플이 없는 항-T 세포 수용체/항 CD28- 또는 PMA/이오노마이신-자극된 세포로부터의 것이다. 낮은 대조를 모든 값으로부터 뺀다. 시험 화합물 존재 하에 얻은 억제를 높은 대의 % 억제로서 계산한다. 50% 억제를 일으키는 시험 화합물의 농도(IC₅₀)를 용량-반응 곡선으로부터 결정한다. 이 어세이에서, 화학식 I의 화합물은 항-T 세포/항-CD28 및 PMA/이오노마이신 자극된 Jurkat 세포를 IC₅₀<1 μ M로 억제한다. 실시예 56의 화합물은 이 어세이에서 42 ± 12 nM의 IC₅₀을 갖는다.

<290> 9. 알로제닉 혼합 림포사이트 반응(MLR)

2-방향 MLR을 표준 과정(J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 및 Meo T. 등, Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39)에 따라 수행한다. 간략하게는, CBA 및 BALB/c 마우스로부터의 저라 세포(평저

배양 마이크로타이터 플레이트의 웰 당 각 스트레인으로부터 1.6×10^5 세포, 총 3.2×10^5 를 10% FCS, 100 U/ml 폐니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신(Gibco BRL, Basel, Switzerland), 50 μM 2-미캅토에탄올(Fluka, Buchs, Switzerland)과 연속 희석된 화합물을 함유하는 RPMI 배지에서 인큐베이션한다. 시험 화합물 당 이중으로 7 회의 3-배 희석 단계를 수행한다. 인큐베이션 4 일 후, 1 μCi ^3H -티미딘을 가한다. 추가 5 시간 인큐베이션 기간 후 세포를 수확하고 도입된 ^3H -티미딘을 표준 과정에 따라 결정한다. MLR의 배경 값(낮은 대조)은 BALB/c 세포 단독의 증식이다. 낮은 대조를 모든 값으로부터 제한다. 샘플이 없는 높은 대조를 100% 증식으로 간주한다. 샘플에 의한 퍼센트 억제를 계산하고, 50% 억제에 요구되는 농도(IC_{50} 값)를 결정한다. 이 어세이에서, 실시예 56의 화합물이 $168 \pm 20 \text{ nM}$ 의 IC_{50} 을 갖는다.

<292> B. 인 비보

<293> 래트 심장 이식

<294> 사용된 스트레인 조합: 웅성 루이스(RT¹ 하플로타입) 및 BN(RT¹ 하플로타입). 동물을 흡입용 이소플루오란을 사용하여 마취한다. 대동맥을 통해 동시 방혈로 복부 하부 대정맥을 통해 공여자 랫트를 헤파린 처리한 후, 개흉하고 심장을 신속하게 냉각시킨다. 대동맥을 결찰시키고 제1 가지의 원위부로 분할하여 팔머리 줄기를 제1 분기점에서 분할한다. 좌측 폐동맥을 결찰시키고 나누어 우측을 나누되 개방시킨다. 모든 다른 정맥을 자유롭게 절개하고, 결찰하여 나누고 공여자 심장을 빙 식염수로 제거한다.

<295> 수혜자를 신내 복부 대동맥과 대정맥을 절개하고 교차-클램프하여 제조한다. 이식편을 공여자 팔머리 줄리와 수혜자 대동맥 사이에, 10/0 모노필라멘트 봉합사를 이용하여 말단-대-측면 문합으로 이식한다. 클램프를 제거하고, 이식편을 복부 역방향으로 잡아매어, 복부 내용물을 온 식염수로 세척하고 동물을 닫아 난방 램프 하에서 회복되게 한다. 이식편 생존을 복벽을 통해 박동하는 공여자 심장을 매일 촉진하여 모니터링 한다. 심장 박동이 중지될 때, 거부가 완료된 것으로 간주한다. 이식편 생존 증가가 1 내지 30 mg/kg의 1 일 용량으로 경구 투여된 화학식 I의 화합물을 처리된 동물에서 얻어진다. 따라서 실시예 100의 화합물은 30 mg/kg/일의 용량으로 투여 시 유의하게 증가한다.

<296> 따라서, 화학식 I의 화합물은 T 럼포사이트 및/또는 PKC 매개된 질병이나 장애, 예를 들어 조직 동종- 또는 이종이식편의 급성 또는 만성 거부, 죽상경화증, 혈관수술과 같은 혈관 손상으로 인한 혈관 폐색, 재협착, 고혈압, 심장마비, 만성 폐색성 폐질환, 알츠하이머병 또는 근위축성 측삭경화증과 같은 CNS 질환, 암, AIDS와 같은 감염성 질환, 폐혈성 쇼크 또는 성인 호흡기 곤란 증후군, 허혈/재관류 손상, 예를 들어 심근경색, 발작, 장 허혈, 신부전 또는 출혈성 쇼크, 또는 외상성 쇼크의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 또한 T-세포 매개된 급성 또는 만성 염증질환 또는 장애 또는 자가면역 질환, 예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 낭창, 하시모토 갑상선염, 다중 경화증, 중증근무력증, I 또는 II형 당뇨병 및 그와 관련된 장애, 천식이나 염증성 폐 손상과 같은 호흡기 질환, 염증성 간 손상, 염증성 사구체 손상, 면역-매개된 장애나 질병의 피부 발현, 염증성 및 과증식성 피부 질환(예를 들어 건선, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 발적성 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 지루성 피부염), 염증성 눈 질환, 예를 들어 Sjögren 증후군, 각결막염 또는 포도막염, 염증성 장 질환, 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료 및/또는 예방에도 유용하다. 상기 용도를 위해 요구되는 용량은 물론 투여 방식, 치료되는 특정 상태와 원하는 효과에 따라 변한다. 일반적으로, 만족스러운 결과가 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중의 일일 용량에서 전신적으로 얻을 수 있는 것으로 나타난다. 대형 동물, 예를 들어 인간에서 표시된 일일 용량은 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg 범위이고, 예를 들어 하루에 네 번까지 분할된 용량으로 또는 지연된 형태로 편리하게 투여된다.

<297> 화학식 I의 화합물은 모든 통상적인 경로, 특히 장내로, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제나 캡슐 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사용 액제나 혼탁제 형태로, 국소로, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림 형태로, 비내 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체나 희석제와 혼합하여 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 경구 투여용 단위 제형은 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg의 활성 물질을 함유한다.

<298> 국소 투여는 예를 들어 피부에 대한 것이다. 국소 투여의 다른 형태는 눈에 대한 것이다.

<299> 화학식 I의 화합물은 예를 들어 상기 표시한 바와 같이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 형태로 투여될

수 있다. 그러한 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있고 유리 화합물과 동일한 정도의 활성을 나타낸다.

<300> 상기에 따라 본 발명은 추가로 하기의 것을 제공한다:

<301> 1.1 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상에서 예를 들어 상기한 바와 같은 T 림포사이트 및/또는 PKC 매개된 장애 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법;

<302> 1.2 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상에서 예를 들어 상기한 바와 같은 급성 또는 만성 이식 거부 또는 T-세포 매개된 염증성 또는 자가면역성 질환을 예방 또는 치료하는 방법;

<303> 2. 예를 들어 위 1.1 및 1.2 하에 표시된 방법 중 어느 하나에서 약제로 사용하기 위한 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물;

<304> 3. 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 예를 들어 위 1.1 및 1.2 하에 표시된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 약제학적 조성물;

<305> 4. 예를 들어 위 1.1 및 1.2 하에 표시된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 약제학적 조성물의 제조에 사용하기 위한 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물.

<306> 화학식 I의 화합물은 유일한 활성 성분으로 또는 면역조절 섭생 또는 다른 항-염증제, 예를 들어 동종- 또는 이종이식편 급성 또는 만성 거부 또는 염증성 또는 자가면역 장애를 치료하거나 예방하기 위하여 다른 약물과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 그들은 사이클로스포린, 또는 아스코마이신 또는 그들의 면역억제 유사체 또는 유도체, 예를 들어 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 G, FK-506, ABT-281, ASM 981; mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신, 40-0-(2-하이드록시)에틸-라파마이신 등; 코르티코스테로이드; 사이클로포스파미드; 아자티오프린; 메토트렉세이트; 가속된 림포사이트 호밍제, 예를 들어 FTY 720; 레프루노미드 또는 그의 유사체; 미조리빈; 마이코페놀산; 마이코페놀레이트 모페틸; 15-데옥시스페르구알린 또는 그의 유사체; 면역억제성 단일 클론 항체, 예를 들어, 백혈구 수용체에 대한 단일클론 항체, 예를 들어, MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150(SLAM), OX40, 4-1BB 또는 그들의 리간드, 예를 들어 CD154; 또는 다른 면역조절 화합물, 예를 들어 CTLA4의 적어도 일부의 세포외 영역 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어 비-CTLA4 단백질 서열에 결합된 CTLA4의 적어도 일부의 세포외 영역 또는 그의 돌연변이체를 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 CTLA41g(예: ATCC 68629) 또는 그의 돌연변이, 예를 들어 LEA29Y, 또는 다른 접착 분자 억제제, 예를 들어 LFA-1 길항제, 셀렉틴 길항제 및 VLA-4 길항제를 포함하는 mAbs 또는 저분자량 억제제와 함께 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 항증식성 약물, 예를 들어 암 치료에서 예를 들어 화학요법 약물, 또는 당뇨병 치료에서 항-당뇨 약물과 함께 투여될 수도 있다.

<307> 상기에 따르면, 본 발명은 또 다른 측면을 제공한다:

<308> 5. 치료학적 유효량의 PKC 및 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물, 및 예를 들어 상기 표시된 바와 같은 면역억제제, 면역조절제, 항-염증제, 항증식제 또는 항당뇨제인 제2 약물을 예를 들어 동시에 또는 순차적으로 공동-투여하는 것을 포함하는 상기 정의된 방법.

<309> 6. a) PKC 및 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물, 및 b) 예를 들어 상기 표시된 바와 같은 면역억제제, 면역조절제, 항-염증제, 항증식제 또는 항당뇨제인 제2 약물을 포함하는 치료학적 배합물, 예를 들어 키트. 성분 a)와 성분 b)는 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다. 키트는 그 투여에 대한 지침을 포함할 수 있다.

<310> PKC 및 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 예를 들어 상기 특정된 바와 같은 급성 또는 만성 이식편 거부 또는 염증 또는 자가면역 장애를 예방 또는 치료하기 위하여 다른 면역억제/면역조절, 항-염증, 항증식 또는 항당뇨 치료법과 결합하여 투여한다. 공동-투여되는 면역억제, 면역조절, 항염증, 항증식 또는 항당뇨 화합물의 용량은 물론 사용되는 특정 약물에 대해 사용되는 보조-약물, 예를 들어, 그것이 스테로이드이든 사이클로스포린이든 치료하는 상태 등에 따라 변한다.

<311> 본 발명에 따라 바람직한 화합물은 예를 들어 실시예 56의 화합물이다.