



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0047765
(43) 공개일자 2013년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인
A61K 31/403 (2006.01) C07D 209/56 (2006.01)	아더시스 인코포레이티드 미국 오하이오주 44115-2634 클리블랜드 카네기 애브뉴 3201
C07D 209/80 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)	
(21) 출원번호 10-2013-7007788(분할)	(72) 발명자
(22) 출원일자(국제) 2005년07월26일	베나니 유세프 엘 미국 오하이오주 44122 쇼이커 하이츠 클레이본 로드 21200
심사청구일자 없음	허크 베어드 미국 오하이오주 44145 웨스트 레이크 이스트 크 로씽즈 플레이스 1475
(62) 원출원 특허 10-2007-7002230	로바지 마이클 제이 미국 오하이오주 44021 버튼 스탠포드 로드 11550
원출원일자(국제) 2005년07월26일	
심사청구일자 2010년07월23일	(74) 대리인
(85) 번역문제출일자 2013년03월27일	장훈
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/026415	
(87) 국제공개번호 WO 2007/081299	
국제공개일자 2007년07월19일	
(30) 우선권주장	
60/592,047 2004년07월29일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 세로토닌 수용체 조절제로서의 트리사이클릭 인데노-피롤 유도체

(57) 요 약

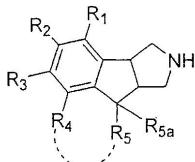
본 발명은 일반적으로 일련의 화합물, 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 치료학적 제제로서의 당해 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 트리사이클릭 인데노-피롤 화합물이다. 이들 화합물은 세로토닌 수용체(5-HT) 리간드이며, 세로토닌 수용체(5-HT)의 활성 조절이 요구되는 질병, 장애 및 병태(예: 불안, 우울증 및 비만)의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하나 이상 포함하는, 심혈관 장애, 비만, 우울증, 정신분열증, 불안, 강박장애, 중독, 공황장애, 수면 장애, 편두통, 제II형 당뇨병, 간질 또는 공포증을 치료하기 위한 약제학적 조성물:

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

R₁이 C_{1~5}알킬, 할로겐, CF₃, C_{6~10}아릴, 헤테로아릴 또는 H이고;

R₂가 C_{1~5}알킬, -OR₆, 할로겐, CF₃, C_{6~10}아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₃가 C_{1~5}알킬, -OR₆, 할로겐, CF₃, C_{6~10}아릴, 헤�테로아릴 또는 H이고;

R₄가 C_{1~5}알킬, 할로겐, CF₃, C_{6~10}아릴, 헤�테로아릴 또는 H이고;

R₅가 C_{1~5}알킬, -OR₆ 또는 C_{2~6}알케닐이고;

R_{5a}가 H이고;

R₆이 C_{1~5}알킬 또는 H이며,

상기 헤테로아릴은 5 내지 10원 환이며, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 일련의 화합물, 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 당해 화합물 및 조성물의 치료학적 제제로서의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 트리사이클릭 인데노-페롤 화합물이다. 이를 화합물은 세로토닌 수용체(5-HT) 리간드이며 세로토닌 수용체(5-HT)의 활성의 조절이 요구되는 질병, 장애 및 병태(예: 중독, 불안, 우울증 및 비만)의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002]

세로토닌은 예를 들면, 수면, 식사, 통증 지각, 체온 조절, 혈압 조절, 우울증, 불안, 중독 및 정신분열증에 관련된 질병, 장애 및 병태를 포함하는, 중추신경계에서 기원한 다수의 질병, 장애 및 병태에 관련되어 있다. 세로토닌은 또한 위장관계와 같은 말초 계통에서 중요한 역할을 수행하며, 각종 수축, 분비 및 전기생리학적 효과를 매개하는 것으로 밝혀졌다.

[0003]

체내의 세로토닌의 광범위한 분포 때문에, 세로토닌성 계통에 영향을 주는 약물이 필요하다. 특히, 세로토닌성 계통의 작용제, 부분적 작용제 및 길항제가 불안, 우울증, 고혈압, 편두통, 비만, 강박장애, 정신분열증, 자폐증, 신경퇴행성 장애(예: 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴 무도병) 및 화학치료 유발성 구토를 포함하는 광범위한 장애의 치료에 대한 관심사이다.

[0004]

세로토닌 수용체(5-HT_{1~7})의 주 부류는 공식적으로 분류된 1개 내지 7개의 개별 수용체를 포함한다. 문헌 [Glennon, et al., Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; 및 D. Hoye, et al. Phannacol.

Rev. 1994, 46, 157-203]을 참조한다.

- [0005] 예를 들면, 수용체의 5-HT₂ 군은 1차 구조, 2차 전령계 및 작동 특성을 토대로 하여 함께 집단화한 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} 및 5-HT_{2c} 아유형을 포함한다. 3가지 5-HT₂ 아유형 모두 G-단백질 커플링되어 있으며, 주요 전달 메커니즘으로서 포스포리파아제 C를 활성화시키며, 7개 막관통 도메인 구조를 포함한다. 포유동물에서 3가지 5-HT₂ 아유형의 분포에는 뚜렷한 차이가 있다. 5-HT_{2b} 및 5-HT_{2a} 수용체는 말초신경계에 널리 분포되어 있고, 5-HT_{2a}는 또한 뇌에서도 발견되었다. 5-HT_{2c} 수용체는 오직 중추신경계에서만 발견되었으며, 사람 뇌의 많은 영역에서 고도로 발현된다. 문헌[G. Baxter, et al. Trends in Pharmacol. Sci. 1995, 16, 105-110]을 참조한다.
- [0006] 아유형 5-HT_{2a}는 혈관수축, 혈소판 응집 및 기관지수축을 포함하는 효과 및 특정 CNS 효과와 관련되어 있는 반면, 아유형 5-HT_{2c}는 우울증, 불안, 강박장애, 중독, 공황장애, 공포증, 정신과적 증후군 및 비만을 포함하는 질병과 관련되어 있다. 5-HT_{2b} 수용체의 약리학적 작용에 대해서는 거의 알려진 것이 없다. 문헌[F. Jenck, et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, 7, 1587-1599; M. Bos, et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 2762-2769; J.R. Martin, et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 286, 913-924; S.M. Bromidge, et al., J. Med. Chem., 1998, 41, 1598-1612; G.A. Kennett, Drugs, 1998, 1, 4, 456-470; 및 A. Dekeyne, et al., Neuropharmacology, 1999, 38, 415-423]을 참조한다.
- [0007] 미국 특허 제4,622,405호; 제5,049,564호 및 제5,244,888호 및 국제공개공보 제WO 90/06927호는 각종 인데노-피롤 유도체를 개시한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0008] 발명의 요약
- [0009] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.
- [0010] [화학식 I]
- [0011]
- [0012] 위의 화학식 I에서,
- [0013] R₁은 H, 할로겐, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알카닐, 피할로알킬, CN, N(R₆)₂, SR₆, CON(R₆)₂, NR₆COR₇, NR₆CO₂R₇, SO₂N(R₆)₂, NR₆SO₂R₇, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₀알킬아릴 및 C₁₋₁₀알킬헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; m+n=1인 경우, R₁은 또한 OR₆ 또는 OCOR₇일 수 있고;
- [0014] R₂, R₃ 및 R₄는 H, 할로겐, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알카닐, 피할로알킬, CN, OR₆, N(R₆)₂, SR₆, OCOR₇, CON(R₆)₂, NR₆COR₇, NR₆CO₂R₇, SO₂N(R₆)₂, NR₆SO₂R₇, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₁₀알킬아릴 및 C₁₋₁₀알킬헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R₂와 R₃은 이들이 부착된 환과 함께 5원 내지 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고;
- [0015] R₅는 H, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알카닐, 피할로알킬, CN, OR₆, N(R₆)₂, SR₆, OCOR₇, CON(R₆)₂, NR₆COR₇, NR₆CO₂R₇, NR₆SO₂R₇, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₁₀알킬아릴 및 C₁₋₁₀알킬헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나, R₄와 R₅는 이들이 부착된 환과 함께 6원 내지 8원 아릴 또는 헤�테로아릴 환을 형성하고;
- [0016] R_{5a}는 H이거나; R₅와 R_{5a}는 함께 사이클로프로판 환을 형성하고;
- [0017] R₆는 H, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알카닐, 피할로알킬, C₁₋₁₀알킬-0-C₁₋₁₀알킬, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₁₀알킬-0-아

릴, C₁₋₁₀알킬-0-헵테로아릴, C₁₋₁₀알킬아릴 및 C₁₋₁₀알킬헵테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0018] R₇은 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, 퍼할로알킬, C₁₋₁₀알킬-0-C₁₋₁₀알킬, 아릴, 헵테로아릴, C₁₋₁₀알킬-0-아릴, C₁₋₁₀알킬-0-헵테로아릴, C₁₋₁₀알킬아릴 및 C₁₋₁₀알킬헵테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0019] 단, R₁, R₂, R₅ 및 R_{5a}가 H인 경우, R₃ 및/또는 R₄는 H이어야 한다.

[0020] 본원에는 화학식 I의 화합물의 각종 입체이성체가 포함된다.

[0021] 본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 또다른 양태는 5-HT_{2c} 수용체가 관련되며, 5-HT_{2c} 기능의 조절이 바람직한, 포유동물(예: 동물 또는 사람)의 질병, 장애 및/또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 본 발명의 또다른 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 5-HT 수용체 기능을 조절하는 방법을 포함한다.

[0024] 본 발명의 추가의 양태는 중추신경계의 질병, 장애 및/또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 화학식 I의 화합물이 활성을 가질 수 있는 구체적인 질병, 장애 및/또는 병태에는 심혈관 장애, 비만, 우울증, 정신분열증, 불안, 강박장애, 중독, 공황장애, 수면 장애, 편두통, 제II형 당뇨병, 간질, 공포증 및 정신과적 증후군이 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 달리 기술되지 않는 한, 다음의 정의를 사용한다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 제시된 수의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 측쇄 탄화수소 그룹, 통상적으로 메틸, 에틸, 및 직쇄 및 측쇄 프로필 및 부틸 그룹을 포함한다. 용어 "알킬"은 또한 사이클로알킬, 즉, 사이클릭 C₃-C₈ 탄화수소 그룹(예: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실)을 포함한다. "프로필"과 같은 개별 그룹 또는 잔기에 대한 지칭은 단지 직쇄 그룹 또는 잔기만을 포함한다. "이소프로필"과 같은 측쇄 이성체가 구체적으로 지칭된다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알케닐"은 단독 또는 연합하여, 2개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환 직쇄 또는 치환 또는 비치환 측쇄 알케닐 라디칼을 지칭한다. 이러한 라디칼의 예로는 에테닐, E- 및 Z-펜테닐, 테세닐 등이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알키닐"은 단독 또는 연합하여, 2개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환 직쇄 또는 치환 또는 비치환 측쇄 알키닐 라디칼을 지칭한다. 이러한 라디칼의 예로는 에티닐, 프로피닐, 프로파길, 부티닐, 헥시닐, 데시닐 등이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 단독 또는 연합하여, 알킬 에테르 라디칼을 지칭하며, 여기서, 용어 "알킬"은 위에서 정의한 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소-프로록시, n-부톡시, 이소-부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시 등이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0031] 용어 "할로"는 본원에 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함하는 것으로 정의되어 있다. 유사하게, 용어 "할로겐"은 본원에 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함하는 것으로 정의되어 있다.

[0032] 용어 "아미노"는 단독 또는 연합하여, 그룹 -NH₂ 또는 -NR_aR_b(여기서, R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴이다)을 포함한다.

[0033] 용어 "아릴"은 본원에서 단독 또는 연합하여, 치환되지 않거나 예를 들면 H, 할로, CN, NO₂, CF₃, N₃, C₁₋₆알킬, OH, NR^aR^b, OC₁₋₆알킬, OR^a, C(=O)NR^aR^b, C(=S)NR^aR^b, 테트라조일, 트리아조일, 아미디닐, 구아니디닐, 티오구아니

디닐, 시아노구아나디닐 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된 치환체 중 하나 이상, 특히 1개 내지 3개로 치환될 수 있는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 그룹(예: 페닐 또는 나프틸)로 정의된다. 일반적으로, "아릴"은 페닐 그룹, 또는 하나 이상의 환이 방향족(예: 나프틸 또는 테트라하이드로나프틸)인 9개 내지 10개의 환 원자를 갖는 오르토-융합 바이사이클릭 카보사이클릭 그룹을 의미한다. 용어 "아릴"은 또한 각종 화학 구조에서 "Ar"로 축약된다.

- [0034] 용어 "카보사이클릭"은 치환족 및 방향족 구조를 포함하는, 임의의 탄소 원자 폐환을 포함한다.
- [0035] 용어 "헤테로아릴"은 본원에서 1개, 2개 또는 3개의 방향족 환을 포함하고, 방향족 환에 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하며, 치환되지 않거나 예를 들면 할로, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 알킬티오, 알킬설포닐 및 알킬설포닐과 같은 하나 이상, 특히 1개 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환계로 정의된다. 헤테로아릴 그룹의 예에는 2H-페롤릴, 3H-인돌릴, 4H-퀴놀리지닐, 4H-카바졸릴, 아크리디닐, 벤조[b]티에닐, 벤조티아졸릴, 1,3-카볼리닐, 카바졸릴, 크로메닐, 신나울리닐, 디벤조[b,d]푸라닐, 푸라자닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미디졸릴, 인다졸릴, 인돌리시닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 나프토[2,3-b], 옥사졸릴, 페리미디닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 펜아르사지닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 크산테늘이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 한 양태에서, 용어 "헤테로아릴"은 탄소 및 비과산화물 산소, 황 및 N(Z)(여기서, Z는 부재하거나 H, O, C₁₋₄알킬, 페닐 또는 벤질이다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5개 또는 6개의 환 원자를 포함하는 모노사이클릭 방향족 환을 의미한다. 다른 양태에서, 헤테로아릴은 그로부터 유래한 약 8개 내지 10개의 환 원자의 오르토-융합 바이사이클릭 헤테로사이클, 특히 벤즈-유도체 또는 프로필렌 또는 테트라메틸렌 디라디칼을 이에 융합시킴으로써 유래시킨 유도체를 의미한다.

- [0036] 용어 "Het"는 일반적으로 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, C₁₋₆알킬 또는 C(=O)OR^b로 임의 치환된, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 그룹을 나타낸다. 통상적으로 "Het"는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 그룹이다. "Het" 그룹은 또한 환에 부착된 옥소 그룹(=O)을 포함할 수 있다. Het 그룹의 비제한적 예에는 1,3-디하이드로벤조푸란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥산, 1,4-디티안, 푸라닐, 이미다졸릴, 2H-페란, 2-페라졸린, 4H-페란, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 모르폴린, 옥사졸릴, 페페라지닐, 페페리딘, 페페리디닐, 페라졸리딘, 페리미디닐, 페라졸리디닐, 페라졸리닐, 페롤리딘, 페롤린, 퀴누클리딘 및 티오모르폴린이 포함된다.

- [0037] 바람직하게는, R₁은 C₁₋₅알킬, 할로겐, CF₃, 아릴, 헤테로아릴 또는 H이며; R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 C₁₋₅알킬, -O-R₆, 할로겐, CF₃, 아릴, 헤테로아릴 또는 H이고; R₅는 C₁₋₅알킬, -OR₆ 또는 C₂₋₆알켄이고; R₆는 C₁₋₅알킬 또는 H이다.

- [0038] 바람직한 화합물에는

- [0039] 5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0040] 5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0041] 5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0042] 5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0043] 6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0044] 5-(4-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0045] 5-벤질옥시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0046] 5-(2-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;
- [0047] 5-(3-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤;

- [0048] 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤;
- [0049] 6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤;
- [0050] 6,7-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤;
- [0051] 4,5-디메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤;
- [0052] 4,6-디클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤; 및
- [0053] 6-(2,6-디플루오로페닐)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤이 포함된다.
- [0054] 본 발명의 특정 화합물은 상이한 이성체(예: 에난티오머 및 부분입체이성체) 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수 형태 및 라세미 혼합물을 포함하는 혼합물 둘 다의 이러한 이성체 모두를 고찰한다. 예술 형태 또한 포함된다.
- [0055] 본 발명의 화합물은 비용매화물 및 수화 형태(예: 반-수화물)를 포함하는 용매화물로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매를 사용하는 용매화물은 본 발명의 목적에 있어서 비용매화물과 동등하다.
- [0056] 본 발명의 특정 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 산 부가 염을 형성한다. 예를 들면, 질소 원자는 산을 사용하여 염을 형성할 수 있다. 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 기타 미네랄 카복실산이다. 당해 염은 유리 염기물을 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 통상적인 방법으로 염을 생성시킴으로써 제조한다. 유리 염기물은 당해 염을 둑은 수성 수산화 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적합한 둑은 수성 염기 용액으로 처리하여 재생시킬 수 있다. 당해 유리 염기물은 이를 각각의 염 형태와는 극성 용매 중 가용성과 같은 특정한 물리적 특성에서 다소 상이하지만, 산염은 본 발명의 목적에 있어서 이를 각각의 유리 염기물과 동등하다(예: 본원에 참조로 인용되는 문헌[S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: 1-19(1977)]을 참조한다).
- [0057] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정한 양으로 포함하는 생성물, 및 특정량의 특정 성분의 조합으로 직접 또는 간접적으로 파생된 임의의 생성물을 포함하고자 한다.
- [0058] 본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유래한 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용할 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학 판단 영역 내의, 불필요한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며 합리적인 이익/위험률에 상응하는 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[참조: S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1(이하 참조)]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세히 기술하고 있다. 당해 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 그 자리에서 제조되거나 유리 염기물과 적합한 유기 산을 반응시켜 개별적으로 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가 염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 팔미토에이트, 펙터네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할로겐화물(예: 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드); 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트); 장쇄 할로겐화물(예: 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드); 아릴알킬 할로겐화물(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등과 같은 제제로 4급화될 수 있다. 이에 따라 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물을 수득한다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 형성에 사용할 수 있는 산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기 산 및 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다.
- [0059] 염기 부가 염은 본 발명의 화합물을 최종 분리 및 정제 중에 카복실산-포함 잔기를 적합한 염기(예: 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염) 또는 암모니아 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시켜 그 자리에서 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘

및 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속계 양이온 및 무독성 4급 암모니아 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 디에틸암모늄 및 에틸암모늄 등을 포함하는 아민 양이온이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 기타 대표적 유기 아민에는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등이 포함된다.

[0060] 본 발명의 화합물의 국소 투여용 투여 형태에는 분말, 분사기, 연고 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물을 멀균 조건 하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 보존제, 필요할 수 있는 완충액 또는 추진제와 혼합한다. 안과 제형, 안연고, 분말 및 용액 또한 본 발명의 영역 내에 포함되는 것으로 사료된다.

[0061] 본 발명의 약제학적 조성물 중 활성 성분의 실제 용량 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적하는 치료학적 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 화합물(들)의 양을 수득하기 위해 다양할 수 있다. 선택된 용량 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 치료할 병태의 중증도 및 치료받을 환자의 병태 및 이전 의학적 병력에 따른 것이다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는 당해 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 용량을 증가시킨다.

[0062] 상기한 치료 또는 기타 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 중 하나의 치료학적 유효량을 순수 형태로 사용하거나, 존재하는 경우, 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 프로드릭 형태로 사용할 수 있다. 대안적으로, 당해 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 당해 중요한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물의 "치료학적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험률로, 장애를 치료하는 데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 용법은 주치의에 의해 전전한 의학 판단의 영역 내에서 결정될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료학적 유효 용량 수준은 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용하는 특정 화합물의 활성; 사용하는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전체적 건강, 성별 및 식단; 사용하는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출률; 치료 지속 기간; 사용하는 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 널리 공지된 요인들을 포함하는 각종 요인들에 따른 것이다. 예를 들면, 당해 분야의 숙련가는 당해 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과의 달성을 위한 것보다 낮은 수준에서 시작하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차 증가시킨다.

[0063] 사람 또는 하등 동물에 투여하는 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 약 0.0001 내지 약 1000mg/kg/일의 범위일 수 있다. 경구 투여의 목적을 위해, 보다 바람직한 용량은 약 0.001 내지 약 5mg/kg/일의 범위일 수 있다. 필요한 경우, 유효 일일 용량을 투여 목적에 대하여 다수의 용량으로 나눌 수 있으며; 이에 따라, 1회 용량 조성물은 일일 용량을 구성하기 위한 양 또는 이의 약수의 양을 함유할 수 있다.

[0064] 본 발명은 또한 하나 이상의 무독성 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화되는, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 당해 약제학적 조성물은 고형 또는 액상 형태의 경구 투여용, 비경구 주사용 또는 직장 투여용으로 특별히 제형화될 수 있다.

[0065] 본 발명의 약제학적 조성물을 사람 및 기타 포유동물에 경구, 직장내, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점액액에 의한 것으로), 구강내 또는 경구 또는 비강 분무로 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.

[0066] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 생리학적으로 허가되는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 비경구 주사용, 비강내 전달용, 고형 또는 액상 형태의 경구 투여용, 직장 또는 국소 투여용 등의, 하나 이상의 무독성의 생리학적으로 허가되거나 허용되는 (본원에서는 총체적으로 희석제로 지칭하는) 희석제, 담체, 보조제 또는 비히클과 함께 조성물 내로 제형화한 상기 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0067] 당해 조성물은 관상내 스텐트(미세선망으로 이루어진 관상 기구) 또는 생분해성 중합체를 통해, 표적 부위에서 국지적 전달용 도관을 통해 전달할 수 있다. 당해 화합물은 또한 표적화된 전달을 위해 리간드(예: 항체)로 복합체를 형성할 수도 있다.

[0068] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용되는, 멸균 수성 또는 비수성 액체, 분산체, 혼탁액 또는 유제 및 멸균 주사용액 또는 분산액 내로 용해시키는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 식물성 오일(예: 올리브유), 주사용 유기 에스테르(예: 에틸 올레아이트) 및 적합한 이의 혼합물이 포함된다.

[0069] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용 예방

은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등으로 보장할 수 있다. 또한 등장제, 예를 들면, 당, 수산화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 약제학적 형태의 연장 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용으로 달성할 수 있다.

[0070] 활성 화합물 이외에, 혼탁액은 혼탁제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 또는 이를 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0071] 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연하는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액상 혼탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 이어서 당해 약물의 흡수율은 이의 용해율에 따르며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연 흡수는 당해 약물을 오일 비히클에 용해 또는 혼탁시켜 달성한다.

[0072] 주사용 저장 형태는 당해 약물의 미세캡슐화 매트릭스를 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 내에서 형성함으로써 제조한다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 사용하는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출률을 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드리드)가 포함된다. 저장 주사용 제형은 또한 당해 약물을 신체 조직에 용화적인 리포좀 또는 미세유제에 내포시켜 제조한다.

[0073] 주사용 제형은 예를 들면, 세균 보유 필터를 통해 여과하거나, 멸균제를 사용 직전 멸균수 또는 기타 멸균 주사용 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태로 혼입시켜 멸균시킬 수 있다.

[0074] 경구 투여용 고형 투여 형태에는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립이 포함된다. 이러한 고형 투여 형태에서, 활성 화합물을 하나 이상의 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체(예: 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 중량제(예: 전분, 젖당, 자당, 포도당, 만니톨 및 규산); b) 결합제(예: 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당 및 아카시아); c) 보습제(예: 글리세롤); d) 붕해제(예: 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨); e) 용해 지연 제제(예: 파라핀); f) 흡수 가속화제(예: 4급 암모늄 화합물); g) 습윤제(예: 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트); h) 흡수제(예: 카올린 및 벤토나이트 점토) 및 i) 윤활제(예: 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설레이트 및 이의 혼합물)와 함께 혼합할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0075] 유사한 유형의 고형 조성물을 젖당 또는 유당, 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에 충전제로 사용할 수 있다.

[0076] 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립의 고형 투여 형태는 장용피제 및 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 기타 피복제와 같은 피복제 및 외피를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 임의로 블투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부위에서, 임의로는 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용할 수 있는 매식 조성물의 예에는 중합성 물질 및 밀랍이 포함된다.

[0077] 당해 활성 화합물은 또한 필요에 따라, 하나 이상의 상기 부형제를 갖는 미세-캡슐화 형태일 수 있다.

[0078] 경구 투여용 액상 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 유제, 액제, 혼탁액, 시럽 및 엘리서(elixir)를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액상 투여 형태는 당해 분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제(예: 물 또는 기타 용매), 가용화제 및 유화제(예: 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 종자유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물)를 포함한다.

[0079] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 풍미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0080] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물과 실온에서는 고형이지만 체온에서는 액상이어서, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제 또는 담체(예: 코코아버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스)를 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이다.

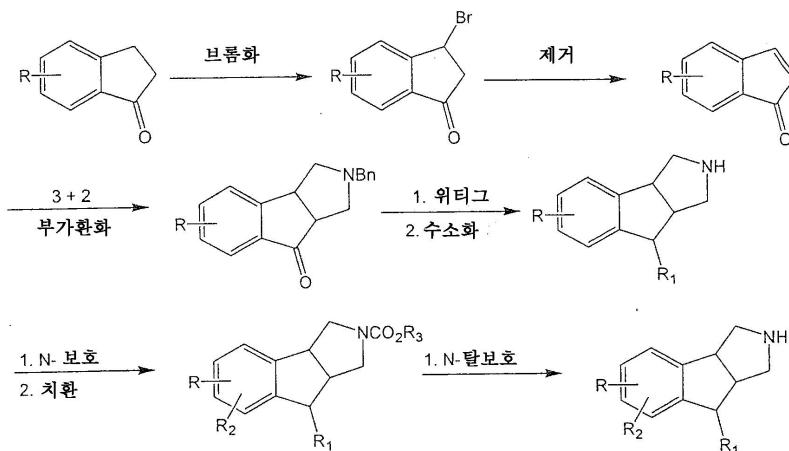
[0081] 본 발명의 화합물은 또한 리포좀의 형태로 투여할 수 있다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 리포좀은 일반적으로 인지질 또는 기타 지질 물질로부터 유래한다. 리포좀은 수성 매질에 분산되는 단일- 또는 다중-적층 수화액체 결정에 의해 형성된다. 리포좀을 형성할 수 있는 임의의 무독성의, 생리학적으로 허용되는 대사성 지질을

사용할 수 있다. 리포좀 형태의 당해 조성물은 본 발명의 화합물 외에, 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 개별적으로 또는 함께 사용하는 천연 및 합성 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)이다.

- [0082] 리포좀 형성 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y.(1976), p.33(이하 참조)]을 참조한다.
- [0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 프로드럭"은 건전한 의학 판단 영역 내에서, 불필요한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 사람 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험률에 상응하고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 이를 프로드럭, 및 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 양극성 이온 형태를 나타낸다. 본 발명의 프로드럭은 예를 들면, 혈중 가수분해에 의해 생체 내에서 상기 화학식의 모 화합물로 빠르게 전환할 수 있다. 완전한 논의가 본원에 참고 인용된 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)]에 제공되어 있다.
- [0084] 본 발명의 화합물은 반응식 1, 2 및 3에 설명된 과정으로 제조할 수 있다. 당해 반응식 이후에 설명된 일반적인 분석 조건을 모든 실시예에 사용하였다.

[0085] [반응식 1]

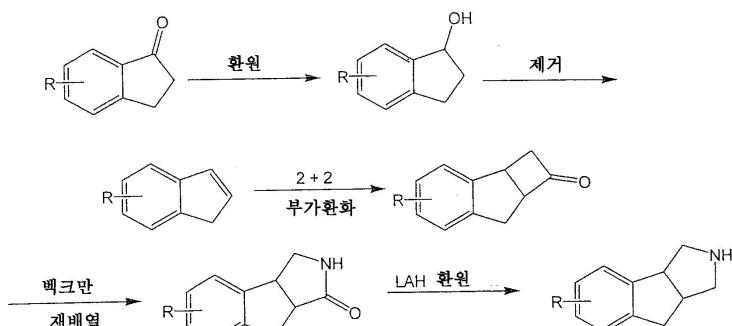
치환된 인데논 상에서의 3+2 부가환화에 의한 8-치환-인데노-피롤의 합성



[0086]

[0087] [반응식 2]

치환된 인덴 상에서의 베크만(Beckmann) 재배열에 의한 인데노-피롤의 합성

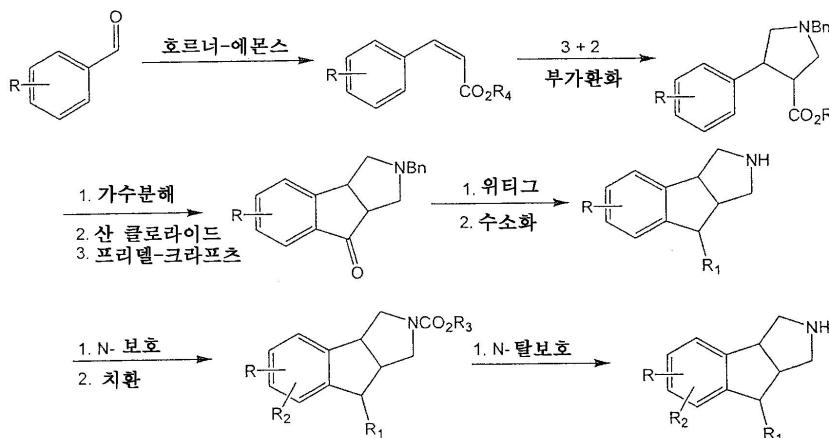


[0088]

[0089]

[반응식 3]

치환된 시스-치환-페닐 아크릴산 에틸 에스테르 상에서의
3+2 부가환화에 의한 8-치환-인데노-페롤의 합성



[0090]

[0091] 일반적인 분석 조건:

[0092] HPLC 분석 및 정제는 Waters 2525 이원 구배 펌프, Waters 2767 샘플 관리기, waters 2487 UV 검출기(220 및 254nm) 및 Waters Micromass ZQ 전기분무 질량 분광 검출기를 사용하여 수행하였다. Micromass ZQ는 양성 및 음성 이온화(각각의 원추 전압 = 25 및 50) 둘 다에 대하여 설정하였다. 분석적 HPLC 분석은 다음과 같이 수행하였다:

[0093] Waters Xterra MS C18 50 x 4.6mm 3.5 μ m 컬럼

[0094] 이동상: pH 5.75의 10mM 아세트산암모늄 완충액 및 아세토니트릴

[0095] 아세토니트릴: 3.5분에 10 내지 75%, 3.9분에 75 내지 99%, 4.2분까지 99% 유지, 4.5분에 99 내지 10%, 재평형화.

[0096] 분취용 HPLC는 다음과 같이 수행하였다:

[0097] Waters Xterra Prep MS C18 50 x 19mm 5 μ m 컬럼

[0098] 이동상: pH 5.75의 10mM 아세트산암모늄 완충액 및 아세토니트릴

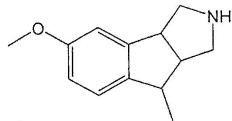
[0099] 아세토니트릴: 8분에 10 내지 99%, 9분까지 99% 유지, 9.5분에 99 내지 10%, 재평형화

[0100] NMR 분석은 Bruker BioSpin UltraShield NMR(300MHz)을 사용하여 수행하였다.

[0101] [실시예]

[0102] 실시예 1

[0103] 5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0104]

[0105] 단계 A. 3-브로모-5-메톡시-1-인다논(반응식 1)

[0106] N-브로모석신이미드(12.1g, 67.9mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴(0.1g, 0.6mmol)을 사염화탄소(104mL)중 5-메톡시-1-인다논(10.0g, 61.7mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 후, 이를 CH2Cl2(100mL)로 세척하였다.

여액을 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. C₁₀H₉BrO₂+H에 대한 MS 계산치: 241, 실측치: 241.

[0107] 단계 B. 5-메톡시-인덴-1-온

[0108] DBU(9.2mL, 61.7mmol)를 THF(100mL)중 5-메톡시-3-브로모-1-인다논(14.8g, 61.7mmol)의 용액에 -10°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 -10°C에서 20분 동안 교반하고, 포화된 수성 NH₄Cl(100mL)를 첨가하여 퀸칭시키고, EtOAc(3x100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(100mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 5.4g(55% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃ 300 MHz) δ 7.42(d, 1H), 7.38(d, 1H), 6.62(s, 1H), 6.60(d, 1H), 5.89(d, 1H), 3.85(s, 3H) ppm. C₁₀H₈O₂+H에 대한 MS 계산치: 161, 실측치: 161.

[0109] 단계 C. 2-벤질-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0110] N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴메틸)벤질아민(17.3mL, 67.6mmol) 및 TFA(3.4mL)를 CH₂Cl₂(165mL)중 5-메톡시-인덴-1-온(5.4g, 33.8mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 포화된 수성 NaHCO₃(165mL)로 퀸칭시켰다. 유기 층을 분리하고, 염수(100mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. C₁₉H₁₉NO₂+H에 대한 MS 계산치: 294, 실측치: 294.

[0111] 단계 D. 2-벤질-5-메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

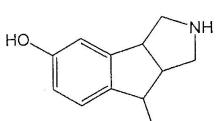
[0112] 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(18.1g, 50.7mmol) 및 칼륨 3급-부록사이드(5.7g, 50.7)를 무수 에테르(68mL) 중 2-벤질-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(9.9g, 33.8mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 에테르(200mL)로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 8.1g(82% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₂₀H₂₁NO+H에 대한 MS 계산치: 292, 실측치: 292.

[0113] 단계 E. 5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0114] 암모늄 포르메이트(8.1g) 및 팔라듐(활성탄상 10중량%, 4.0g)을 MeOH(140mL)중 2-벤질-5-메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(8.1g, 27.8mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 MeOH(200mL)로 세척하고 여액을 농축시켜 5.6g(정량적 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. C₁₃H₁₇NO+H에 대한 MS 계산치: 204, 실측치: 204.

[0115] 실시예 2

[0116] 5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0117]

[0118] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

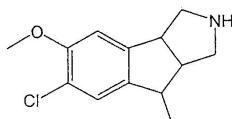
[0119] 탄산수소나트륨(11.7g, 139mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(3.2mL, 33.4mmol)을 THF/H₂O(140mL, 1/1, v/v)중 5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 1, 단계 E로부터)(5.6g, 27.8mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 수용액(200mL, 1.0M)을 첨가하여 퀸칭시키고 생성물을 EtOAc(3x100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35%의 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 2.7g(35%)의 부제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃ 300 MHz) δ 7.07(d, 1H), 6.78(m, 2H), 4.09(m, 2H), 3.79(m, 5H), 3.63(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.95(m, 1H), 1.26(m, 6H) ppm. C₁₆H₂₁NO₃+H에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0120] 단계 B. 5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0121] N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(12mg, 0.045mmol)을 농 HCl(2mL)속에 용해하고 20시간 동안 120℃에서 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, H₂O(2mL)로 희석시키고, EtOAc(5mL)로 세척하였다. 수용액을 스피드 백(speed vac)상에서 농축시켜 표제 화합물을 염산염으로 수득하였다. C₁₂H₁₅NO+H에 대한 MS 계산치: 190, 실측치: 190.

[0122] 실시예 3

[0123] 5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0124]

[0125] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

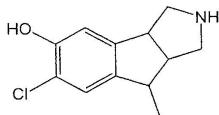
[0126] N-클로로석신이미드(0.22g, 1.6mmol) 및 아세트산(8mL)을 DCE(8mL)중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 2, 단계 A로부터)(0.45g, 1.6mmol)의 용액에 가하고, 3시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂(50mL)로 희석시키고, H₂O(50mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35%의 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 250mg(51%)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₆H₂₀C1NO₃+H에 대한 MS 계산치: 310, 실측치: 310.

[0127] 단계 B. 5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0128] 수산화바륨 8수화물(0.63g, 2.0mmol)을 MeOH(4mL)중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(61mg, 0.2mmol)의 용액에 가하고, 24시간 동안 환류에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 HCl(50mL, 1M)을 사용하여 pH=7로 중화하였다. 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. C₁₃H₁₆C1NO+H에 대한 MS 계산치: 238, 실측치: 238.

[0129] 실시예 4

[0130] 5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

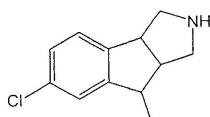


[0131]

[0132] 농 HCl(실시예 3, 단계 A로부터)(61mg, 0.2mmol)의 용액을 밤새 120°C에서 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고 급속 진공으로 농축시켰다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.04(s, 1H), 6.73(s, 1H), 3.52(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.83(m, 3H), 2.41(m, 1H), 1.18(d, 3H) ppm. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 224, 실측치: 224.

[0133] 실시예 5

[0134] 6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0135]

[0136] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

[0137] BBr_3 (3.7mL, CH_2Cl_2 중 1.0M)를 CH_2Cl_2 (32mL) 중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 3, 단계 A로부터)(0.49g, 1.6mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 과량의 BBr_3 를 H_2O (10mL)를 적가하여 퀸칭시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 (50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.

[0138] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤, 0-트리플루오로메탄설포네이트

[0139] 피리딘(0.23mL, 2.85mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.32mL, 1.90mmol)을 CH_2Cl_2 (10mL) 중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.28g, 0.95mmol)의 용액에 가하고, 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (10mL)로 희석시키고, H_2O (10mL), 수성 HCl(1.0M, 10mL), 포화된 수성 NaHCO_3 (10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{ClNO}_5\text{S}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 428, 실측치: 428.

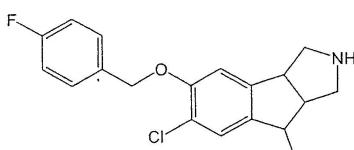
[0140] 단계 C. N-에틸카바메이트-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0141] MeOH(0.5mL) 및 DMSO(0.5mL) 중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤, 0-트리플루오로메탄설포네이트(60mg, 0.14mmol), 아세트산 팔라듐(II)(6mg, 0.028mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(12mg, 0.035mmol)의 혼합물에 Et_3N (0.2mL, 1.4mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (5mL)로 희석시킨 후 H_2O (2mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 15mg(35% 수율)의 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.

- [0142] 단계 D. 6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0143] 표제 화합물을 실시예 4의 방법으로 N-에틸카바메이트-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. C₁₂H₁₄C1N+H에 대한 MS 계산치: 208, 실측치: 208.

[0144] 실시예 6

[0145] 5-(4-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0146]

[0147] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(4-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

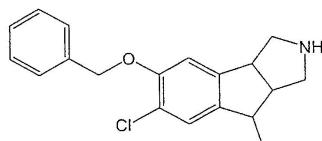
[0148] 4-플루오로벤질 브로마이드(23 μ L, 0.19mmol) 및 탄산칼륨(100mg, 0.78mmol)을 아세토니트릴(3mL)중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 5, 단계 A로부터)(46mg, 0.16mmol)의 용액에 가하고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발시켜 농축시키고 H₂O(5mL)에 용해시켰다. 생성물을 EtOAc(3x10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. C₂₂H₂₃C1FNO₃+H에 대한 MS 계산치: 404, 실측치: 404.

[0149] 단계 B. 5-(4-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0150] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(4-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.51(m, 2H), 7.23(m, 3H), 7.09(s, 1H), 5.18(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.7-3.0(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.18(d, 3H) ppm. C₁₉H₁₉C1FNO+H에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.

[0151] 실시예 7

[0152] 5-벤질옥시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0153]

[0154] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-벤질옥시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

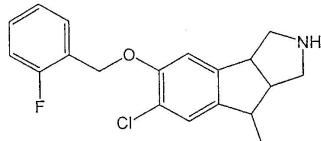
[0155] 부제 화합물을 실시예 6, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 5, 단계 A로부터) 및 벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₂₂H₂₄C1NO₃+H에 대한 MS 계산치: 386, 실측치: 386.

[0156] 단계 B. 5-벤질옥시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]-피롤

[0157] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-벤질옥시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.28-7.60(m, 5H), 7.19(s, 1H), 7.10(s, 1H), 5.18(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.7-3.0(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.18(d, 3H) ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 314, 실측치: 314.

[0158] 실시예 8

[0159] 5-(2-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0160]

[0161] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(2-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

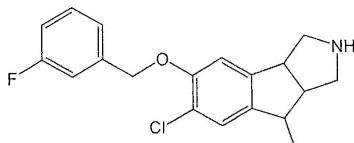
[0162] 부제 화합물을 실시예 6, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 5, 단계 A로부터) 및 2-플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 404, 실측치: 404.

[0163] 단계 B. 5-(2-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0164] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(2-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.58(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.25(m, 2H), 7.19(s, 1H), 7.09(s, 1H), 5.20(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.7-3.0(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.22(d, 3H) ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFNO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.

[0165] 실시예 9

[0166] 5-(3-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0167]

[0168] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(3-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

[0169] 부제 화합물을 실시예 6, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 5, 단계 A로부터) 및 3-플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 404, 실측치: 404.

- [0170] 단계 B. 5-(3-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0171] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(3-플루오로벤질옥시)-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR($\text{d}_6\text{-DMSO}$ 300 MHz) δ 7.38(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.14(m, 2H), 7.02(s, 1H), 5.16(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.7-3.0(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.14(d, 3H) ppm. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFNO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.
- [0172] 실시예 10
- [0173] 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0174]
-
- [0175] 단계 A. 2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온(반응식 2)
- [0176] 에테르(100mL)중 인덴(1.2mL, 10.0mmol) 및 활성 아연(1.6g, 25.0mmol)의 혼탁액에 에테르(40mL)중 트리클로로아세틸 클로라이드(3.4mL, 30.0mmol)의 용액을 가하였다. 생성된 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 에테르(2x100mL)로 세척하였다. 유기 여액을 H_2O (100mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 유기 잔류물을 MeOH (100mL) 속에 용해하였다. 당해 용액에 아연(5.0g) 및 NH_4Cl (4.0g)을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 MeOH (200mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35%의 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 1.4g(8% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3 300 MHz) δ 7.24(m, 4H), 4.06(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.29(d, 1H), 3.10(m, 1H), 2.88(d, 1H) ppm.
- [0177] 단계 B. 2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온 옥심
- [0178] 나트륨 아세테이트(1.45g, 17.7mmol) 및 하이드록실 아민 하이드로클로라이드(0.68g, 9.75mmol)를 MeOH (18mL) 중 2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온(1.4g, 8.86mmol)의 용액에 가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발시켜 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (100mL) 속에 용해하고, H_2O (50mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 174, 실측치: 174.
- [0179] 단계 C. 3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-1-온
- [0180] 티오닐 클로라이드(1.9mL, 26.4mmol)를 1,4-디옥산(44mL)중 2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온 옥심(1.5g, 8.8mmol)의 용액에 가하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 NaHCO_3 (100mL)로 퀸칭시키고, EtOAc (3x50mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물 및 이의 레지오이성체(regioisomer)를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 174, 실측치: 174.
- [0181] 단계 D. 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0182] THF(44mL)중 3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-1-온(1.5g, 8.8mmol)의 용액을 THF(26.4mL, THF 중 1.0M 용액)중 LAH의 용액에 캐뉼화시켰다. 생성된 용액을 70°C에서 4시간 동안 교반한 후,

실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 $H_2O(1mL)$, 수성 $NaOH(1mL, 2.0M$ 용액) 및 $H_2O(3mL)$ 를 단계별로 첨가하여 퀸칭시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 따뜻한 $MeOH(200mL)$ 로 세척하고, 여액을 농축시켜 부제 화합물 및 이의 레지오이성체를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $C_{11}H_{13}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 160, 실측치: 160.

[0183] 단계 E. N-3급-부틸카바메이트-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

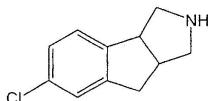
[0184] 디-3급-부틸 디카보네이트(2.0g, 9.4mmol) 및 탄산수소나트륨(4.0g, 47mmol)을 $H_2O/THF(46mL, 1/1, v/v)$ 중 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(1.5g, 9.4mmol)의 용액에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 $H_2O(50mL)$ 로 회석시키고, $EtOAc(3x100mL)$ 로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물(레지오이성체의 혼합물)을 0 내지 35%의 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하고 분리하여 110mg(5% 수율 - 5 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{16}H_{21}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 260, 실측치: 260.

[0185] 단계 F. 1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0186] N-3급-부틸카바메이트-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(110mg, 0.42mmol)을 HCl 용액(5mL, 1,4-디옥산중 4.0M 용액)속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 회전 증발시켜 농축시켰다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300MHz) δ 7.16(m, 4H), 3.71(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.0-3.18(m, 2H), 2.79-3.00(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.45(m, 1H) ppm. $C_{11}H_{13}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 160, 실측치: 160.

[0187] 실시예 11

[0188] 6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0189]

단계 A. 6-클로로-1H-인덴(반응식 2)

[0191] 수소화붕소나트륨(2.3g, 60.2mmol)을 $MeOH(300mL)$ 중 5-클로로-1-인다논(10.0g, 60.2mmol)의 용액에 가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 $H_2O(100mL)$ 로 퀸칭시키고, $CH_2Cl_2(3x100mL)$ 로 추출하였다. 합한 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 농축시켰다. 유기 잔류물을 톨루엔(300mL) 속에 용해하고 p-톨루엔설�onium 일수화물(1.2g, 6.02mmol)로 처리하고 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 염수(150mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 6.9g(76% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0192] 단계 B. 5-클로로-2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온

[0193] 부제 화합물을 실시예 10, 단계 A의 방법으로 6-클로로-1H-인덴(3.4g, 22.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다.

[0194] 단계 C. 5-클로로-2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온 옥심

[0195] 부제 화합물을 실시예 10, 단계 B의 방법으로 5-클로로-2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온

(2.0g, 10.4mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 208, 실측치: 208.

[0196] 단계 D. 6-클로로-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-1-온

부제 화합물을 실시예 10, 단계 C의 방법으로 5-클로로-2,2a,7,7a-테트라하이드로-사이클로부타[a]인덴-1-온(2.0g, 10.4mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 208, 실측치: 208.

[0198] 단계 E. 6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

부제 화합물을 실시예 10, 단계 D의 방법으로 6-클로로-3,3a,8,8a-테트라하이드로-2H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-1-온(2.0g, 10.4mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{12}ClN+H$ 에 대한 MS 계산치: 194, 실측치: 194.

[0200] 단계 F. N-3급-부틸카바메이트-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

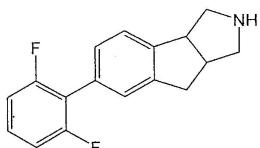
부제 화합물을 실시예 10, 단계 E의 방법으로 6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(2.0g, 10.4mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{16}H_{20}ClNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 294, 실측치: 294.

[0202] 단계 G. 6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

표제 화합물을 실시예 10, 단계 F의 방법으로 N-3급-부틸카바메이트-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.25(m, 3H), 3.71(m, 1H), 3.19(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.45(m, 1H) ppm. $C_{11}H_{13}ClN+H$ 에 대한 MS 계산치: 194, 실측치: 194.

[0204] 실시예 12

[0205] 6-(2,6-디플루오로페닐)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0206]

[0207] 단계 A. N-3급-부틸카바메이트-6-(2,6-디플루오로페닐)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 2)

[0208] 트리페닐포스핀(2mg), 아세트산 팔라듐(II)(1mg), 2,6-디플루오로페닐 보론산(20mg, 0.12mmol) 및 수성 탄산나트륨(0.15mL, 0.3mmol)을 아세토니트릴(1mL)중 (N-3급-부틸카바메이트-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 11, 단계 F로부터)(30mg, 0.1mmol)의 용액에 가하고, 24시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(5mL)로 희석시키고 H₂O(5mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $C_{22}H_{23}F_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 372, 실측치: 372.

- [0209] 단계 B. 6-(2,6-디플루오로페닐)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤
- [0210] 표제 화합물을 실시예 10, 단계 F의 방법으로 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{17}H_{15}F_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 272, 실측치: 272.
- [0211] 실시예 13
- [0212] 5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤
- [0213]
-
- [0214] 단계 A. 3-m-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)
- [0215] KHMDS(4.0g, 20.0mmol)를 THF(200mL)중 에틸[비스(2,2,2-트리플루오로-에톡시)포스파닐]아세테이트(4.7mL, 20.0mmol) 및 18-크라운-6(10.6g, 40.0mmol)의 용액에 -78°C에서 가하고, 30분 동안 교반하였다. m-톨루알데하이드(2.1mL, 18mmol)를 가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 -78°C 내지 실온에서 교반하였다. 반응물을 수성 염산(1M 용액, 100mL)으로 퀸칭시키고, 생성물을 EtOAc(3x100mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(100mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $C_{12}H_{14}O_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 191, 실측치: 191.
- [0216] 단계 B. 1-벤질-4-m-톨릴-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0217] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-m-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 4.7g(81% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{21}H_{25}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.
- [0218] 단계 C. 1-벤질-4-m-톨릴-페롤리딘-3-카복실산
- [0219] 1-벤질-4-m-톨릴-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(4.6g, 14.5mmol)를 수성 HCl(73mL, 18.0M) 속에 혼탁시키고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발시켜 농축시키고 진공 라인에 두었다. $C_{19}H_{21}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.
- [0220] 단계 D. 2-벤질-5-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0221] DMF(16 방울) 및 옥살릴 클로라이드(4.1mL, 43.5mmol)를 CH_2Cl_2 (29mL)중 1-벤질-4-m-톨릴-페롤리딘-3-카복실산(4.3g, 14.5mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후 회전 증발시켜 농축시키고 어떠한 정제없이 진공 라인에 두었다. CH_2Cl_2 (29mL)중 산 클로라이드 중간체의 용액을 CH_2Cl_2 (29mL)중 $AlCl_3$ (4.9g, 43.5mmol)의 용액에 0°C에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 0°C 내지 실온에서 교반한 후 중탄산나트륨 포화 용액(290mL)을 서서히 첨가하여 퀸칭시켰다. 생성물을 CH_2Cl_2 (3x100mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 10 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 0.91g(23% - 2 단계)의 부제 화합물 및 0.12g(3% - 2 단계)의 레지오이성체성 2-벤질-7-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온을 수득하였다. $C_{19}H_{19}NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 278, 실측치: 278.
- [0222] 단계 E. 2-벤질-5-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

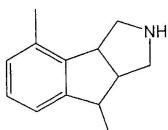
[0223] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(3.2mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 0.88g(98%)의 부제 화합물을 수득하였다. C₂₀H₂₁N+H에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0224] 단계 F. 5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0225] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(3.2mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 6.98(m, 3H), 3.55(m, 1H), 3.25(m, 2H), 2.85(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.22(d, 3H) ppm. C₁₃H₁₇N+H에 대한 MS 계산치: 188, 실측치: 188.

[0226] 실시예 14

[0227] 4-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0228]

[0229] 단계 A. 3-o-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)

[0230] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 o-톨루알데하이드(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₂H₁₄O₂+H에 대한 MS 계산치: 191, 실측치: 191.

[0231] 단계 B. 1-벤질-4-o-톨릴-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0232] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-o-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 이용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 2.3g(79% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₂₁H₂₅NO₂+H에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.

[0233] 단계 C. 1-벤질-4-o-톨릴-피롤리딘-3-카복실산

[0234] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-o-톨릴-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(7.1mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₉H₂₁NO₂+H에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.

[0235] 단계 D. 2-벤질-4-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0236] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-o-톨릴-피롤리딘-3-카복실산(7.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 15 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 이용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.73g(37% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₉H₁₉NO+H에 대한 MS 계산치: 278, 실측치: 278.

[0237] 단계 E. 2-벤질-4-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0238] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-4-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(2.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플

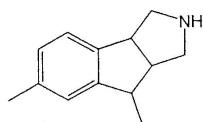
리그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{21}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0239] 단계 F. 4-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0240] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-4-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(2.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.10(m, 1H), 6.98(m, 2H), 3.72(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.97(m, 2H), 2.72(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.22(d, 3H) ppm. $C_{13}H_{17}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 188, 실측치: 188.

[0241] 실시예 15

[0242] 6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0243]

[0244] 단계 A. 3-p-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)

[0245] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 p-톨루알데하이드(4.5mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{12}H_{14}O_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 191, 실측치: 191.

[0246] 단계 B. 1-벤질-4-p-톨릴-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0247] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-p-톨릴-아크릴산 에틸 에스테르(4.5mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 이용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 1.15g(79% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{21}H_{25}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.

[0248] 단계 C. 1-벤질-4-p-톨릴-페롤리딘-3-카복실산

[0249] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-p-톨릴-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(3.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{19}H_{21}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.

[0250] 단계 D. 2-벤질-6-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0251] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-p-톨릴-페롤리딘-3-카복실산(3.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 15 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 이용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 0.50g(50% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{19}NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 278, 실측치: 278.

[0252] 단계 E. 2-벤질-6-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

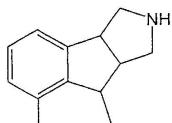
[0253] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-6-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{21}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0254] 단계 F. 6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0255] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-6-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.00(m, 3H), 3.61(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.9(m, 3H), 2.42(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.22(d, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 188, 실측치: 188.

[0256] 실시예 16

[0257] 7-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0258]

[0259] 단계 A. 2-벤질-7-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(반응식 3)

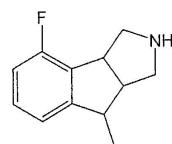
[0260] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-7-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 13, 단계 D로부터, 레지오이성체)(0.43mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0261] 단계 B. 7-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0262] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-7-메틸-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.43mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.05(m, 3H), 3.62(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.99(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.27(d, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 188, 실측치: 188.

[0263] 실시예 17

[0264] 4-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0265]

[0266] 단계 A. 3-o-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)

[0267] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 2-플루오로벤즈알데하이드(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 195, 실측치: 195.

[0268] 단계 B. 1-벤질-4-o-플루오로-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0269] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-o-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 328, 실측치: 328.

- [0270] 단계 C. 1-벤질-4-o-플루오로-피롤리딘-3-카복실산
- [0271] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-o-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}FNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 300, 실측치: 300.
- [0272] 단계 D. 2-벤질-4-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인텐-8-온
- [0273] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-o-플루오로-피롤리딘-3-카복실산(9.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 0.59g(23% - 4 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{18}H_{16}FNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 282, 실측치: 282.
- [0274] 단계 E. 2-벤질-4-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인텐
- [0275] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-4-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인텐-8-온(2.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{29}H_{18}FN+H$ 에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.
- [0276] 단계 F. 4-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0277] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-4-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인텐(2.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.26(m, 1H), 6.99(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.99(m, 3H), 2.51(m, 1H), 1.26(d, 3H) ppm. $C_{12}H_{14}FN+H$ 에 대한 MS 계산치: 192, 실측치: 192.
- [0278] 실시예 18
- [0279] 5-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0280]
-
- [0281] 단계 A. 3-m-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)
- [0282] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 m-플루오로벤즈알데하이드(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{11}FO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 195, 실측치: 195.
- [0283] 단계 B. 1-벤질-4-m-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0284] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-m-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{20}H_{22}FNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 328, 실측치: 328.
- [0285] 단계 C. 1-벤질-4-m-플루오로-피롤리딘-3-카복실산

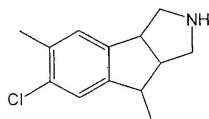
- [0286] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-m-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 ($C_{18}H_{18}FNO_2+H$)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}FNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 300, 실측치: 300.
- [0287] 단계 D. 2-벤질-5-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0288] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-m-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 (18.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 2.7g(53% - 4 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{18}H_{16}FNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 282, 실측치: 282.
- [0289] 단계 E. 2-벤질-5-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0290] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(9.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산($3/1, v/v$)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{29}H_{18}FN+H$ 에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.
- [0291] 단계 F. 5-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0292] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(9.6mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(d_6-\text{DMSO } 300 \text{ MHz}) \delta 7.18(\text{m}, 1\text{H}), 7.02(\text{m}, 2\text{H}), 3.68(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{m}, 2\text{H}), 2.98(\text{m}, 3\text{H}), 2.45(\text{m}, 1\text{H}), 1.21(\text{d}, 3\text{H}) \text{ ppm. } C_{12}H_{14}FN+H$ 에 대한 MS 계산치: 192, 실측치: 192.
- [0293] 실시예 19
- [0294] 6-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0295]
-
- [0296] 단계 A. 3-p-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)
- [0297] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 p-플루오로벤즈알데하이드(9.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{11}FO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 195, 실측치: 195.
- [0298] 단계 B. 1-벤질-4-p-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0299] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-p-플루오로-아크릴산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{20}H_{22}FNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 328, 실측치: 328.
- [0300] 단계 C. 1-벤질-4-p-플루오로-피롤리딘-3-카복실산
- [0301] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-p-플루오로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르 (9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}FNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 300, 실측치: 300.

- [0302] 단계 D. 2-벤질-6-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0303] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-p-플루오로-피롤리딘-3-카복실산(9.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 1.12g(44% - 4 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₈H₁₆FNO+H에 대한 MS 계산치: 282, 실측치: 282.
- [0304] 단계 E. 2-벤질-6-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0305] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-6-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(4.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₂₉H₁₈FN+H에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.
- [0306] 단계 F. 6-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0307] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(4.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.18(m, 1H), 6.99(m, 2H), 3.62(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.87(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.22(d, 3H) ppm. C₁₂H₁₄FN+H에 대한 MS 계산치: 192, 실측치: 192.
- [0308] 실시예 20
- [0309] 5-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0310]
-
- [0311] 단계 A. 3-m-클로로-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)
- [0312] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3-클로로벤즈알데하이드(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₁H₁₁ClO₂+H에 대한 MS 계산치: 211, 실측치: 211.
- [0313] 단계 B. 1-벤질-4-m-클로로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0314] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-m-클로로-아크릴산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₂₀H₂₂ClNO₂+H에 대한 MS 계산치: 344, 실측치: 344.
- [0315] 단계 C. 1-벤질-4-m-클로로-피롤리딘-3-카복실산
- [0316] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-m-클로로-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₈H₁₈ClNO₂+H에 대한 MS 계산치: 316, 실측치: 316.
- [0317] 단계 D. 2-벤질-5-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

- [0318] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-m-클로로-피롤리딘-3-카복실산(9.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.59g(22% - 4 단계)의 부제 화합물 및 0.20g(8% - 4 단계)의 레지오이성체성 2-벤질-7-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온을 제조하였다. C₁₈H₁₆C1NO+H에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.
- [0319] 단계 E. 2-벤질-5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0320] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(2.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₁₉H₁₈C1N+H에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.
- [0321] 단계 F. 5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0322] ACE-C1(1.08mL, 9.9mmol) 및 K₂CO₃(1.4g, 9.9mmol)를 DCE(10mL)중 2-벤질-5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(2.0mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반한 후, 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 CH₂Cl₂로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 카바메이트 중간체를 MeOH(10mL) 속에 용해하고 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 회전 증발시켜 농축시켰다. C₁₂H₁₂C1N+H에 대한 MS 계산치: 206, 실측치: 206.
- [0323] 단계 G. N-3급-부틸 카바메이트-5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0324] 디-3급-부틸 디카보네이트(0.43g, 2.00mmol) 및 DIEA(1.0mL, 6.0mmol)를 CH₂Cl₂(10mL)중 5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(2.0mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0°C 내지 실온에서 2시간 동안 교반한 후 수성 HCl(10mL, 0.1M)로 퀸칭시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₁₇H₂₀C1NO₂+H에 대한 MS 계산치: 306, 실측치: 306.
- [0325] 단계 H. N-3급-부틸 카바메이트-5-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0326] N-3급-부틸 카바메이트-5-클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.6g, 2.0mmol)을 EtOAc(10mL) 속에 용해하고 N₂로 펴징시켰다. 탄소상 팔라듐(0.2g, 10중량%)을 가하고 플라스크를 N₂로 펴징시킨 후 H₂의 별룬(balloon)으로 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켜 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₁₇H₂₂C1NO₂+H에 대한 MS 계산치: 308, 실측치: 308.
- [0327] 단계 I. 5-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0328] N-3급-부틸 카바메이트-5-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(10mg, 0.03mmol)을 HCl 용액(3mL, 디옥산 중 4M)속에 용해하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.21(m, 3H), 3.68(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.92(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.22(d, 3H) ppm. C₁₂H₁₄C1N+H에 대한 MS 계산치: 208, 실측치: 208.

[0329] 실시예 21

[0330] 5-메틸-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0331]

[0332] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 3)

[0333] 에틸 클로로포르메이트(0.29mL, 3.0mmol) 및 DIEA(1.6mL, 9.0mmol)를 CH₂Cl₂(15mL)중 5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 13, 단계 F로부터)(0.56g, 3.0mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응물을 2시간 동안 0°C 내지 실온에서 교반하였다. 반응물을 수성 HCl(15mL, 1M)로 퀸칭시켰다. 목적한 생성물을 CH₂Cl₂(3x15mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 10 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.36g(46%)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₆H₂₁NO₂+H에 대한 MS 계산치: 260, 실측치: 260.

[0334] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-메틸-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

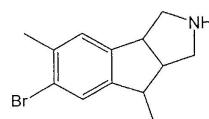
[0335] NCS(27mg, 0.2mmol) 및 아세트산(1mL)을 DCE(1mL)중 N-에틸카바메이트-5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(50mg, 0.2mmol)의 용액에 가하였다. 반응 용액을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂(3mL) 및 H₂O(3mL)로 희석시키고 정제 컬럼(Extrelut column)을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH₂Cl₂로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 60% 에틸 아세테이트-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₁₆H₂₀ClNO₂+H에 대한 MS 계산치: 294, 실측치: 294.

[0336] 단계 C. 5-메틸-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0337] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메틸-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. C₁₃H₁₆ClN+H에 대한 MS 계산치: 222, 실측치: 222.

[0338] 실시예 22

[0339] 5-메틸-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0340]

[0341] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메틸-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 3)

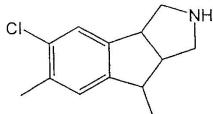
[0342] NBS(34mg, 0.2mmol)를 아세토니트릴(1mL)중 N-에틸카바메이트-5-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 21, 단계 A로부터)(50mg, 0.2mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂(3mL) 및 H₂O(3mL)로 희석시키고 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH₂Cl₂로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₁₆H₂₀BrNO₂+H에 대한 MS 계산치: 338, 실측치: 338.

[0343] 단계 C. 5-메틸-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0344] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메틸-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.29(s, 1H), 7.12(s, 1H), 3.70(m, 3H), 2.92(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.22(d, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN+H}$ 에 대한 MS 계산치: 266, 실측치: 266.

[0345] 실시예 23

[0346] 5-클로로-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤



[0347]

[0348] 단계 A. N-에틸카바메이트-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤(반응식 3)

[0349] 부제 화합물을 실시예 21, 단계 A의 방법으로 6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤(실시예 15, 단계 F로부터)(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 0.25g(54%)의 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 260, 실측치: 260.

[0350] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-클로로-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤

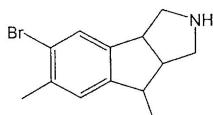
[0351] 부제 화합물을 실시예 21, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤(0.2mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 294, 실측치: 294.

[0352] 단계 C. 5-클로로-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤

[0353] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-클로로-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.21(s, 1H), 7.10(s, 1H), 3.61(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.88(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.22(d, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN+H}$ 에 대한 MS 계산치: 222, 실측치: 222.

[0354] 실시예 24

[0355] 5-브로모-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤



[0356]

[0357] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-브로모-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤(반응식 3)

[0358] 부제 화합물을 실시예 22, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]피롤(실시예 23, 단계 A로부터)(0.2mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 338, 실측치: 338.

- [0359] 단계 B. 5-브로모-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0360] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-브로모-6-메틸-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{13}H_{16}BrN+H$ 에 대한 MS 계산치: 266, 실측치: 266.
- [0361] 실시예 25
- [0362] 4-클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0363]
-
- [0364] 단계 A. N-에틸카바메이트-4-클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)
- [0365] N-클로로석신이미드(0.39g, 2.9mmol) 및 아세트산(3mL)을 DCE(3mL)중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 2, 단계 A로부터)(0.80g, 2.9mmol)의 용액에 가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (50mL)로 희석시키고, H_2O (50mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 50mg(6%)의 부제 화합물(주요 생성물은 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(78%)이다)을 수득하였다. $C_{16}H_{20}ClNO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 310, 실측치: 310.
- [0366] 단계 B. 4-클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0367] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-4-클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.16mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.08(d, 1H), 6.98(d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.29(m, 1H), 2.91(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.21(d, 3H) ppm. $C_{13}H_{16}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 238, 실측치: 238.
- [0368] 실시예 26
- [0369] 5,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0370]
-
- [0371] 단계 A. 3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)
- [0372] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3,4-디클로로벤즈알데하이드(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}Cl_2O_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 245, 실측치: 245.
- [0373] 단계 B. 1-벤질-4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르
- [0374] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-(3,4-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여

부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{20}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 378, 실측치: 378.

[0375] 단계 C. 1-벤질-4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산

[0376] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 350, 실측치: 350.

[0377] 단계 D. 2-벤질-5,6-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0378] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산(9.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAC-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.59g(20% - 4 단계)의 부제 화합물 및 0.30g(10% - 4 단계)의 레지오이성체성 2-벤질-6,7-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온을 수득하였다. $C_{18}H_{16}Cl_2NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.

[0379] 단계 E. 2-벤질-5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0380] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5,6-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(0.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{18}Cl_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 330, 실측치: 330.

[0381] 단계 F. 5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0382] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 F의 방법으로 2-벤질-5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{12}H_{12}Cl_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0383] 단계 G. N-3급-부틸 카바메이트-5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0384] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 G의 방법으로 5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{17}H_{20}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0385] 단계 H. N-3급-부틸 카바메이트-5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

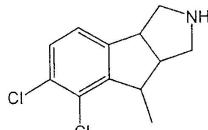
[0386] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-5,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{17}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 342, 실측치: 342.

[0387] 단계 I. 5,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0388] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-5,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{14}C_{12}N+H$ 에 대한 MS 계산치: 242, 실측치: 242.

[0389] 실시예 27

[0390] 6,7-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0391]

[0392] 단계 A. 2-벤질-6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(반응식 3)

[0393] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-6,7-디클로로-2,3,3a, 8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 26, 단계 D로부터, 레지오이성체)(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₁₉H₁₈Cl₂N+H에 대한 MS 계산치: 330, 실측치: 330.

[0394] 단계 B. 6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0395] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 F의 방법으로 2-벤질-6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₂H₁₂Cl₂N+H에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0396] 단계 C. N-3급-부틸 카바메이트-6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0397] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 G의 방법으로 6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₇H₂₀Cl₂NO₂+H에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0398] 단계 D. N-3급-부틸 카바메이트-6,7-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

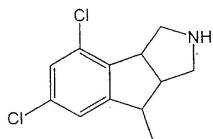
[0399] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-6,7-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(1.8mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₇H₂₂Cl₂NO₂+H에 대한 MS 계산치: 342, 실측치: 342.

[0400] 단계 E. 6,7-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0401] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-6,7-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.46(d, 1H), 7.20(d, 1H), 3.68(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.88(m, 3H), 1.37(d, 3H) ppm. C₁₂H₁₄Cl₂N+H에 대한 MS 계산치: 242, 실측치: 242.

[0402] 실시예 28

[0403] 4,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0404]

[0405] 단계 A. 3-(2,4-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)

[0406] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3,4-디클로로벤즈알데하이드(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}Cl_2O_2 + H$ 에 대한 MS 계산치: 245, 실측치: 245.

[0407] 단계 B. 1-벤질-4-(2,4-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0408] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-(2,4-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{20}H_{22}Cl_2NO_2 + H$ 에 대한 MS 계산치: 378, 실측치: 378.

[0409] 단계 C. 1-벤질-4-(2,4-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산

[0410] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-(2,4-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(18.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2 + H$ 에 대한 MS 계산치: 350, 실측치: 350.

[0411] 단계 D. 2-벤질-4,6-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0412] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-(2,4-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산(18.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 1.5g(25% - 4 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{18}H_{16}Cl_2NO + H$ 에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.

[0413] 단계 E. 2-벤질-4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0414] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-4,6-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(4.5mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{18}Cl_2N + H$ 에 대한 MS 계산치: 330, 실측치: 330.

[0415] 단계 F. 4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

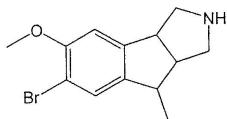
[0416] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 F의 방법으로 2-벤질-4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(4.5mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{12}H_{12}Cl_2N + H$ 에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0417] 단계 G. N-3급-부틸 카바메이트-4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0418] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 G의 방법으로 4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(4.5mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{17}H_{20}Cl_2NO_2 + H$ 에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

- [0419] 단계 H. N-3급-부틸 카바메이트-4,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0420] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-4,6-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.9mmol)을 사용하여 제조함으로써 0.33g(22% - 4 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 342, 실측치: 342.
- [0421] 단계 I. 4,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0422] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-4,6-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{14}Cl_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 242, 실측치: 242.
- [0423] 실시예 29
- [0424] 5-에톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
-
- [0425]
- [0426] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)
- [0427] BBr_3 (0.3mL, 0.30mmol, CH_2Cl_2 중 1M)를 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 3, 단계 A로부터)(46mg, 0.15mmol)의 용액에 $0^\circ C$ 에서 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 H_2O 로 퀸칭시키고 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{15}H_{18}ClNO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.
- [0428] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-에톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0429] 브로모에탄(17mL, 0.23mmol) 및 K_2CO_3 (105mg, 0.75mmol)를 CH_3CN (1.5mL)중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(44mg, 0.15mmol)의 용액에 가하였다. 반응물을 $70^\circ C$ 에서 밤새 교반하고, H_2O 및 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{17}H_{22}ClNO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.
- [0430] 단계 C. 5-에톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0431] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-에톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.15mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.18(s, 1H), 7.00(s, 1H), 4.09(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.31(m, 2H), 2.99(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.33(t, 3H), 1.21(d, 3H) ppm. $C_{14}H_{18}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 252, 실측치: 252.
- [0432] 실시예 30

[0433] 5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0434]

[0435] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

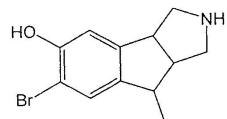
[0436] NBS(70mg, 0.4mmol)를 CH₃CN(3.6mL)중 N-메틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]-페롤(실시예 2, 단계 A로부터)(0.1g, 0.36mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 H₂O 및 EtOAc로 희석시키고 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 EtOAc로 세척하고 여액을 농축시켜 120mg(94%)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₆H₂₀BrNO₃+H에 대한 MS 계산치: 342, 실측치: 342.

[0437] 단계 B. 5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0438] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.17mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.29(s, 1H), 6.93(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.83(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.33(t, 3H), 1.21(d, 3H) ppm. C₁₃H₁₆BrNO+H에 대한 MS 계산치: 282, 실측치: 282.

[0439] 실시예 31

[0440] 5-하이드록시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0441]

[0442] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

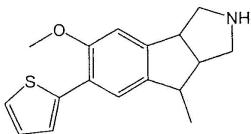
[0443] 부제 화합물을 실시예 29, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 30, 단계 A로부터)(0.09mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₅H₁₈BrNO₃+H에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0444] 단계 B. 5-하이드록시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0445] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.09mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. C₁₂H₁₄BrNO+H에 대한 MS 계산치: 268, 실측치: 268.

[0446] 실시예 32

[0447] 5-메톡시-6-(2-티에닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0448]

[0449] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-(2-티에닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

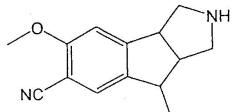
[0450] 티오펜-2-보론산(44mg, 0.34mmol), Pd(PPh₃)₄(19mg, 0.02mmol), K₂CO₃(71mg, 0.51mmol) 및 H₂O(0.17mL)를 디옥신(3mL) 중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 30, 단계 A로부터)(60mg, 0.17mmol)의 용액에 가하고 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAC 및 H₂O로 희석시키고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(2/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그를 통해 정제하였다. C₂₀H₂₅NOS+H에 대한 MS 계산치: 358, 실측치: 358.

[0451] 단계 B. 5-메톡시-6-(2-티에닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0452] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-(2-티에닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.17mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.52(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.10(t, 1H), 6.97(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.66(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.29(d, 3H) ppm. C₁₇H₁₉NOS+H에 대한 MS 계산치: 286, 실측치: 286.

[0453] 실시예 33

[0454] 5-메톡시-6-시아노-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0455]

[0456] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-시아노-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

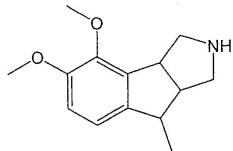
[0457] CuCN(68mg, 0.85mmol)을 DMF(1.7mL) 중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-브로모-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 30, 단계 A로부터)(60mg, 0.17mmol)의 용액에 가하고 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAC 및 H₂O로 희석시키고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 EtOAc로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(2/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하였다. C₁₇H₂₀N₂O₃+H에 대한 MS 계산치: 301, 실측치: 301.

[0458] 단계 B. 5-메톡시-6-시아노-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0459] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-시아노-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.17mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.44(s, 1H), 7.04(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.78(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.21(d, 3H) ppm. C₁₄H₁₆N₂O+H에 대한 MS 계산치: 229, 실측치: 229.

[0460] 실시예 34

[0461] 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0462]

[0463] 단계 A. 3-브로모-4,5-디메톡시-1-인다논(반응식 3)

[0464] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 A의 방법으로 4,5-디메톡시-1-인다논(26.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{11}BrO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 271, 실측치: 271.

[0465] 단계 B. 4,5-디메톡시-인덴-1-온

[0466] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 B의 방법으로 3-브로모-4,5-디메톡시-1-인다논(26.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}O_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 191, 실측치: 191.

[0467] 단계 C. 2-벤질-4,5-디메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0468] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 4,5-디메톡시-인덴-1-온(26.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플리그로 정제하여 4.2g(50% - 3 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{21}NO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.

[0469] 단계 D. 2-벤질-4,5-디메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0470] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-4,5-디메톡시-2,3,3a, 8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(13.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플리그로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{21}H_{23}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 322, 실측치: 322.

[0471] 단계 E. 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0472] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-4,5-디메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(13.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{14}H_{19}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 234, 실측치: 234.

[0473] 단계 F. N-에틸카바메이트-4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0474] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 A의 방법으로 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(13.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{17}H_{23}NO_4+H$ 에 대한 MS 계산치: 306, 실측치: 306.

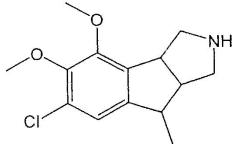
[0475] 단계 G. 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0476] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드

로인데노[1,2-c]페롤(0.03mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.88(d, 1H), 6.79(d, 1H), 3.72(m, 7H), 3.32(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.84(m, 3H), 2.40(m, 1H), 1.19(d, 3H) ppm. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 234, 실측치: 234.

[0477] 실시예 35

[0478] 4,5-디메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0479]

[0480] 단계 A. N -에틸카바메이트-4,5-디메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 3)

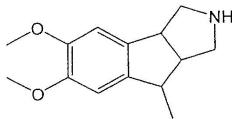
[0481] 부제 화합물을 실시예 3, 단계 A의 방법으로 N -에틸카바메이트-4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 34, 단계 F로부터)(0.58mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{C}_1\text{NO}_4+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0482] 단계 B. 5-메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0483] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N -에틸카바메이트-4,5-디메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.12mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.88(d, 1H), 6.79(d, 1H), 3.72(m, 7H), 3.32(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.84(m, 3H), 2.40(m, 1H), 1.19(d, 3H) ppm. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{C}_1\text{NO}_4+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 268, 실측치: 268.

[0484] 실시예 36

[0485] 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0486]

[0487] 단계 A. 3-브로모-5,6-디메톡시-1-인다논(반응식 3)

[0488] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 A의 방법으로 5,6-디메톡시-1-인다논(52.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 271, 실측치: 271.

[0489] 단계 B. 5,6-디메톡시-인덴-1-온

[0490] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 B의 방법으로 3-브로모-5,6-디메톡시-1-인다논(52.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 191, 실측치: 191.

[0491] 단계 C. 2-벤질-5,6-디메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0492] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 5,6-디메톡시-인덴-1-온(52.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생

성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{21}NO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 324, 실측치: 324.

- [0493] 단계 D. 2-벤질-5,6-디메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0494] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5,6-디메톡시-2,3,3a, 8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(3.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $C_{21}H_{23}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 322, 실측치: 322.
- [0495] 단계 E. 5,6-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0496] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5,6-디메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(3.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{14}H_{19}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 234, 실측치: 234.
- [0497] 단계 F. N-3급-부틸카바메이트-4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0498] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 G의 방법으로 5,6-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(3.1mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{27}NO_4+H$ 에 대한 MS 계산치: 334, 실측치: 334.
- [0499] 단계 G. 4,5-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0500] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-3급-부틸카바메이트-5,6-디메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.15mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.92(s, 1H), 6.80(s, 1H), 3.72(m, 7H), 3.55(m, 1H), 3.21(m, 4H), 2.65(m, 1H), 1.26(d, 3H) ppm. $C_{14}H_{19}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 234, 실측치: 234.
- [0501] 실시예 37
- [0502] 5-메톡시-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0503]
-
- [0504] 단계 A. 2-벤질-5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올(반응식 1)
- [0505] $NaBH_4$ (0.27g, 6.8mmol)를 MeOH(17mL)중 2-벤질-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 1, 단계 C로부터)(1.0g, 3.4mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발시켜 농축시키고 잔류물을 EtOAc 속에 용해시켰다. 유기 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{19}H_{21}NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.
- [0506] 단계 B. 2-벤질-5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0507] $InCl_3$ (0.38g, 1.7mmol) 및 클로로디페닐실란(1.3mL, 6.8mmol)을 DCE(17mL)중 2-벤질-5-메톡시-

1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올(3.4mmol)의 용액에 가하고, 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O, NaHCO₃ 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₉H₂₁NO+H에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.

[0508] 단계 C. 5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0509] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(3.4mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₂H₁₅NO+H에 대한 MS 계산치: 190, 실측치: 190.

[0510] 단계 D. N-에틸카바메이트-5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0511] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 A의 방법으로 5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(3.4mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₅H₁₉NO₃+H에 대한 MS 계산치: 262, 실측치: 262.

[0512] 단계 E. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

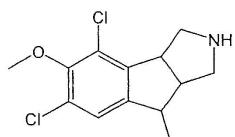
[0513] 부제 화합물을 실시예 3, 단계 A의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.19mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₅H₁₈C1NO₃+H에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.

[0514] 단계 F. 5-메톡시-6-클로로-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0515] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-클로로-8-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.19mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.17(s, 1H), 6.97(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.62(m, 1H), 3.00(m, 5H), 2.60(m, 2H) ppm. C₁₂H₁₄C1NO+H에 대한 MS 계산치: 224, 실측치: 224.

[0516] 실시예 38

[0517] 4,6-디클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0518]

[0519] 단계 A. N-에틸카바메이트-4,6-디클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

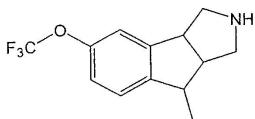
[0520] NCS(63mg, 0.47mmol) 및 아세트산(1mL)을 DCE(1mL)중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 2, 단계 A로부터)(43mg, 0.16mmol)의 용액에 가하고, 반응 용액을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 퀸칭시키고 용액을 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH₂Cl₂로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 부제 화합물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₆H₁₉Cl₂NO₃+H에 대한 MS 계산치: 344, 실측치: 344.

- [0521] 단계 B. 4,6-디클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0522] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-4,6-디클로로-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.16mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.28(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.71(m, 1H), 3.29(m, 2H), 2.84(m, 3H), 2.60(m, 1H), 1.21(d, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 272, 실측치: 272.
- [0523] 실시예 39
- [0524] 5-사이클로프로필메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
-
- [0525]
- [0526] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)
- [0527] BBr_3 (1.1mL, 디클로로메탄중 1.0M)을 CH_2Cl_2 (10mL)중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 2, 단계 A로부터)(0.31g, 1.1mmol)의 용액에 0°C에서 가하고, 밤새 교반하였다. 과량의 BBr_3 를 물(2mL)을 적가하여 퀸칭시키고, 포화된 수성 NaHCO_3 (10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 부제 화합물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 262, 실측치: 262.
- [0528] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-사이클로프로필메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0529] (브로모메틸)사이클로프로판(13mg, 0.09mmol) 및 K_2CO_3 (24mg, 0.17mmol)를 CH_3CN 중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(23mg, 0.09mmol)의 용액에 가하고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 및 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 부제 화합물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 316, 실측치: 316.
- [0530] 단계 C. N-에틸카바메이트-5-사이클로프로필메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0531] NCS(38mg, 0.28mmol) 및 아세트산(1mL)을 DCE(2mL)중 N-에틸카바메이트-5-사이클로프로필메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(89mg, 0.28mmol)의 용액에 가하고, 반응 용액을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 로 퀸칭시키고 용액을 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 부제 화합물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 350, 실측치: 350.
- [0532] 단계 D. 5-사이클로프로필메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0533] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-사이클로프로필메톡시-6-클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.32mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.14(s, 1H), 6.9(s, 1H), 3.88(d, 2H), 3.24(m, 3H), 2.84(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.21(m, 4H), 0.58(d, 2H), 0.32(d, 2H) ppm.

$C_{16}H_{20}ClNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 278, 실측치: 278.

[0534] 실시예 40

[0535] 5-트리플루오로메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0536]

[0537] 단계 A. 3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(반응식 3)

[0538] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(12.5mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{12}H_{11}F_3O_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 261, 실측치: 261.

[0539] 단계 B. 1-벤질-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0540] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(12.5.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 3.5g(72% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{21}H_{22}F_3NO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 394, 실측치: 394.

[0541] 단계 C. 1-벤질-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-페롤리딘-3-카복실산

[0542] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(8.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{19}H_{18}F_3NO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 366, 실측치: 366.

[0543] 단계 D. 2-벤질-5-트리플루오로메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0544] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-페롤리딘-3-카복실산(8.9mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 15 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 0.50g(16% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{16}F_3NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 348, 실측치: 348.

[0545] 단계 E. 2-벤질-5-트리플루오로메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

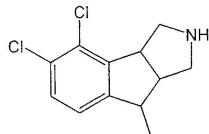
[0546] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-5-트리플루오로메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(0.5mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{18}F_3NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 346, 실측치: 346.

[0547] 단계 F. 5-트리플루오로메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0548] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-트리플루오로메톡시-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.5mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.19(m, 3H), 3.65(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.83(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.25(d, 3H) ppm. $C_{13}H_{14}F_3NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 258, 실측치: 258.

[0549] 실시예 41

[0550] 4,5-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인테노[1,2-c]페롤



[0551]

[0552] 단계 A. 3-(2,3-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르

[0553] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3,4-디클로로벤즈알테하이드(29.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{11}H_{10}Cl_2O_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 245, 실측치: 245.

[0554] 단계 B. 1-벤질-4-(2,3-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르

[0555] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-(2,3-디클로로-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르(29.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 70% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 5.3g(49% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{20}H_{22}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 378, 실측치: 378.

[0556] 단계 C. 1-벤질-4-(2,3-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산

[0557] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-(2,3-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(14.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{18}H_{18}Cl_2NO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 350, 실측치: 350.

[0558] 단계 D. 2-벤질-4,5-디클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0559] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-(2,3-디클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산(14.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. $C_{18}H_{16}Cl_2NO+H$ 에 대한 MS 계산치: 332, 실측치: 332.

[0560] 단계 E. 2-벤질-4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

[0561] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 D의 방법으로 2-벤질-4,5-디클로로-2,3,3a, 8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(14.0mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc-헥산(3/1, v/v)으로 용출시키는 실리카 플러그로 정제하여 1.7g(35% - 3 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{18}Cl_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 330, 실측치: 330.

[0562] 단계 F. 4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

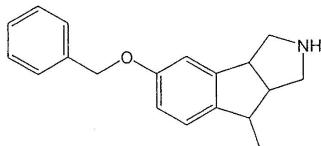
[0563] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 F의 방법으로 2-벤질-4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(4.9mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{12}H_{12}Cl_2N+H$ 에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0564] 단계 G. N-에틸 카바메이트-4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴

- [0565] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 A의 방법으로 4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(4.9mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.32g(21% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₅H₁₅Cl₂N₂O₂+H에 대한 MS 계산치: 312, 실측치: 312.
- [0566] 단계 H. N-에틸 카바메이트-4,5-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0567] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-에틸 카바메이트-4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(1.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.10g(32%)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₅H₁₇Cl₂N₂O₂+H에 대한 MS 계산치: 314, 실측치: 314.
- [0568] 단계 I. 4,5-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0569] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸 카바메이트-4,5-디클로로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.06mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.46(d, 1H), 7.16(d, 1H), 3.76(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.85(m, 3H), 2.45(m, 1H), 1.23(d, 3H) ppm. C₁₂H₁₃Cl₂N+H에 대한 MS 계산치: 242, 실측치: 242.
- [0570] 실시예 42
- [0571] 6-클로로-7-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
- [0572]
-
- [0573] 단계 A. 3-(3-플루오로-4-클로로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(반응식 3)
- [0574] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 A의 방법으로 3,4-디클로로벤즈알데하이드(34.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₀H₈ClFO₂+H에 대한 MS 계산치: 215, 실측치: 215.
- [0575] 단계 B. 1-벤질-4-(3-플루오로-4-클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산 메틸 에스테르
- [0576] 부제 화합물을 실시예 1, 단계 C의 방법으로 3-(3-플루오로-4-클로로-페닐)-아크릴산 메틸 에스테르(34.0mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 45% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 6.3g(53% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. C₁₉H₁₉ClFNO₂+H에 대한 MS 계산치: 348, 실측치: 348.
- [0577] 단계 C. 1-벤질-4-(3-플루오로-4-클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산
- [0578] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 C의 방법으로 1-벤질-4-(2,3-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(18.1mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₈H₁₇ClFNO₂+H에 대한 MS 계산치: 334, 실측치: 334.

- [0579] 단계 D. 2-벤질-6-클로로-7-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0580] 부제 화합물을 실시예 13, 단계 D의 방법으로 1-벤질-4-(3-플루오로-4-클로로-페닐)-페롤리딘-3-카복실산(18.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 50% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 수득하였다. C₁₈H₁₅C1FNO+H에 대한 MS 계산치: 316, 실측치: 316.
- [0581] 단계 E. 6-클로로-7-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0582] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 F의 방법으로 2-벤질-6-클로로-7-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(2.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₁H₉C1FNO+H에 대한 MS 계산치: 226, 실측치: 226.
- [0583] 단계 F. N-에틸 카바메이트-6-클로로-7-플루오로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
- [0584] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 A의 방법으로 6-클로로-7-플루오로-2,3,3a, 8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(2.2mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 55% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₁₄H₁₃C1FNO₃+H에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.
- [0585] 단계 G. N-에틸 카바메이트-6-클로로-7-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0586] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 A의 방법으로 4,5-디클로로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(1.5mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 10 내지 55% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 0.43g(66% - 2 단계)의 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₁₅H₁₅C1FNO₂+H에 대한 MS 계산치: 296, 실측치: 296.
- [0587] 단계 H. N-에틸 카바메이트-6-클로로-7-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴
- [0588] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 H의 방법으로 N-에틸 카바메이트-6-클로로-7-플루오로-8-메틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.2mmol)를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. C₁₅H₁₇C1FNO₂+H에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.
- [0589] 단계 I. 6-클로로-7-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤
- [0590] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸 카바메이트-6-클로로-7-플루오로-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-2-아자-사이클로펜타[a]인덴(0.06mmol)을 사용하여 제조하였다. 분취량의 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.30(d, 1H), 7.19(d, 1H), 3.92(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.44(m, 2H), 3.30(m, 2H), 2.88(m, 1H), 1.33(d, 3H) ppm. C₁₂H₁₃C1FN+H에 대한 MS 계산치: 226, 실측치: 226.
- [0591] 실시예 43

[0592] 5-벤질옥시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0593]

[0594] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

[0595] CH_2Cl_2 중 BBr_3 (1.1mL, 1.1mmol, 1M)를 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 2, 단계 A로부터)(100mg, 0.36mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0°C 내지 실온에서 밤새 교반하고 H_2O 로 퀸칭시켰다. 당해 용액을 정제 컬럼을 통해 여과하고, 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 262, 실측치: 262.

[0596] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-벤질옥시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

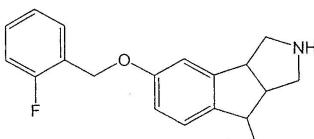
[0597] 벤질 브로마이드($15 \mu\text{L}$, 0.12mmol) 및 K_2CO_3 (70mg, 0.5mmol)를 CH_3CN (2mL) 중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(26mg, 0.1mmol)의 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발시켜 농축시키고 H_2O (2.5mL)에 용해하였다. 생성물을 에틸 아세테이트(3x5mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 농축시켜 부제 화합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 352, 실측치: 352.

[0598] 단계 C. 5-벤질옥시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0599] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-벤질옥시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 280, 실측치: 280.

[0600] 실시예 44

[0601] 5-(2-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0602]

[0603] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(2-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

[0604] 부제 화합물을 실시예 43, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 43, 단계 A로부터)(0.1mmol) 및 2-플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FNO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 370, 실측치: 370.

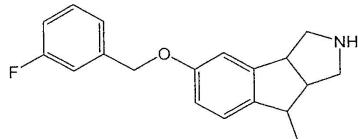
[0605] 단계 B. 5-(2-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0606] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(2-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로

마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{20}FNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.

[0607] 실시예 45

[0608] 5-(3-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0609]

[0610] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(3-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

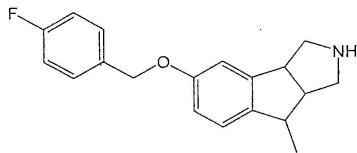
[0611] 부제 화합물을 실시예 43, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 43, 단계 A로부터)(0.1mmol) 및 3-플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{22}H_{24}FNO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 370, 실측치: 370.

[0612] 단계 B. 5-(3-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0613] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(3-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{20}FNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.

[0614] 실시예 46

[0615] 5-(4-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤



[0616]

[0617] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-(4-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(반응식 1)

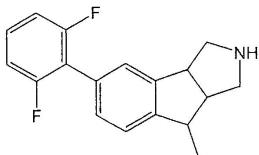
[0618] 부제 화합물을 실시예 43, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(실시예 43, 단계 A로부터)(0.1mmol) 및 4-플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $C_{22}H_{24}FNO_3+H$ 에 대한 MS 계산치: 370, 실측치: 370.

[0619] 단계 B. 5-(4-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤

[0620] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(4-플루오로벤질옥시)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]페롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{19}H_{20}FNO+H$ 에 대한 MS 계산치: 298, 실측치: 298.

[0621] 실시예 47

[0622] 5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0623]

[0624] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-트리플레이트-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

[0625] 피리딘(0.9mL, 1.08mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산 무수물(0.12mL, 0.72mmol)을 CH_2Cl_2 (4mL) 중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 43, 단계 A로부터)(94mg, 0.36mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 용액을 0°C 내지 실온에서 2시간 동안 교반한 후 CH_2Cl_2 로 희석시켰다. 조 생성물을 수성 HCl (1M), 포화된 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 농축시켜 52mg(58%)의 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 394, 실측치: 394.

[0626] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

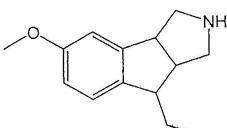
[0627] 2,6-디플루오로페닐보론산(41mg, 0.26mmol), $\text{Pd}(\text{dpff})$ (5mg) 및 Et_3N (0.2mL)를 DME(2.6mL) 중 N-에틸카바메이트-5-트리플레이트-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]-피롤(52mg, 0.13mmol)의 용액에 가하고 90°C에서 밤새 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2 및 H_2O 사이에 분배하고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_2\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 358, 실측치: 358.

[0628] 단계 C. 5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0629] 표제 화합물을 실시예 2, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 286, 실측치: 286.

[0630] 실시예 48

[0631] 5-메톡시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0632]

[0633] 단계 A. 2-벤질-5-메톡시-8-에틸렌-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]-피롤(반응식 1)

[0634] 에틸트리페닐포스포늄 브로마이드(0.6g, 1.6mmol) 및 칼륨 3급-부록사이드(0.18g, 1.6mmol)를 무수 에테르(2.2mL) 중 2-벤질-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 1, 단계 C로부터)(0.32g, 1.1mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 에테르(10mL)로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35% EtOAc -헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 부제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 306, 실측치: 306.

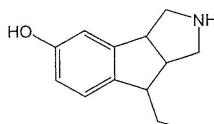
[0635] 단계 B. 5-메톡시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0636] 암모늄 포르메이트(0.3g) 및 팔라듐(활성 탄소상 10중량%, 0.3g)을 MeOH (5mL) 중 2-벤질-5-메톡시-8-에틸렌-

1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.34g, 1.1mmol)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 MeOH(20mL)로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.05(d, 1H), 6.75(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.90(m, 3H), 2.31(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.28(m, 1H), 1.05(t, 3H) ppm. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 218, 실측치: 218.

[0637] 실시예 49

[0638] 5-하이드록시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



[0639]

[0640] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

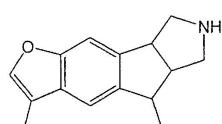
[0641] 에틸 클로로포르메이트(0.16mL, 1.65mmol)를 CH_2Cl_2 (6mL) 중 5-메톡시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 48, 단계 B로부터)(0.24g, 1.1mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 수용액(20mL, 1.0M)으로 퀸칭시키고 생성물을 EtOAc(3x10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 35% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)로 정제하여 40mg(13%)의 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 290, 실측치: 290.

[0642] 단계 B. 5-하이드록시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤

[0643] 표제 화합물을 실시예 2, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.07mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 6.98(d, 1H), 6.59(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.05(m, 4H), 2.45(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.25(m, 1H), 1.05(t, 3H) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 204, 실측치: 204.

[0644] 실시예 50

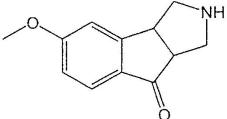
[0645] 5,6(2-(3-메틸)푸란)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤



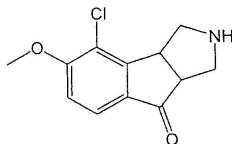
[0646]

[0647] 단계 A. N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-요오도-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(반응식 1)

[0648] ICl(0.12g, 0.72mmol) 및 CaCO_3 (72mg, 0.72mmol)를 MeOH(3.6mL) 중 N-에틸카바메이트-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(실시예 2, 단계 A로부터)(0.1g, 0.36mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 MeOH로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 속에 용해하고, 수성 중아황산나트륨(5% 용액) 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO_4 및 염수로 건조시켰다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출시키는 실리카 플러그를 통해 정제하여 0.14g(97%)의 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{INO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 402, 실측치: 402.

- [0649] 단계 B. N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-요오도-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
 [0650] Br_3 (0.7mL, 0.7mmol, CH_2Cl_2 중 1M)을 N-에틸카바메이트-5-메톡시-6-요오도-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(120mg, 0.3mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0°C 내지 실온에서 밤새 교반하고 H_2O 로 퀸칭시켰다. 용액을 정제 컬럼을 통해 여과하고, 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{INO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 388, 실측치: 388.
- [0651] 단계 C. N-에틸카바메이트-5-알릴옥시-6-요오도-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
 [0652] 알릴 브로마이드(52 μL , 0.6mmol) 및 DBU(65 μL , 0.6mmol)를 CH_2Cl_2 (3mL)중 N-에틸카바메이트-5-하이드록시-6-요오도-8-에틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(116mg, 0.3mmol)의 용액에 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 H_2O 로 희석시키고 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/EtOAc(3/1, v/v)로 용출하는 실리카 플러그를 통해 정제하여 50mg(39% - 2 단계)의 부제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 428, 실측치: 428.
- [0653] 단계 D. N-에틸카바메이트-5,6(2-(3-메틸)푸란)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
 [0654] KOAc(40mg, 0.36mmol), nBu₄NBr(50mg, 0.12mmol), PPh₃(3mg, 0.1mmol) 및 Pd(OAc)₂(2mg, 6 μmol)를 DMF(1mL)중 N-에틸카바메이트-5-알릴옥시-6-요오도-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(50mg, 0.12mmol)의 용액에 가하고, 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 H_2O 및 CH_2Cl_2 로 희석시키고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 300, 실측치: 300.
- [0655] 단계 E. 5,6(2-(3-메틸)푸란)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤
 [0656] 표제 화합물을 실시예 3, 단계 B의 방법으로 N-에틸카바메이트-5,6(2-(3-메틸)푸란)-8-메틸-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인데노[1,2-c]피롤(0.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 228, 실측치: 228.
- [0657] 실시예 51
 [0658] 5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온
 [0659] 
- [0660] 표제 화합물을 실시예 1, 단계 E의 방법으로 2-벤질-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 1, 단계 C로부터)(2.1mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO 300 MHz) δ 7.48(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.95(dd, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(m, 1H), 2.98(m, 4H), 2.81(m, 1H) ppm. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2+\text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 204, 실측치: 204.
- [0661] 실시예 52

[0662] 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온



[0663]

[0664] 단계 A. N-에틸 카바메이트-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(반응식 1)

[0665] 에틸 클로로포르메이트(0.18mL, 1.9mmol) 및 DIET(1.0mL, 5.7mmol)를 CH₂Cl₂(10mL) 중 5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 51로부터)(0.38g, 1.9mmol)의 용액에 0°C에서 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 수성 HCl(1M)로 퀸칭시키고 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 수득하였다. C₁₅H₁₇NO₄+H에 대한 MS 계산치: 276, 실측치: 276.

[0666] 단계 B. N-에틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0667] NCS(0.25g, 1.9mmol) 및 아세트산(10mL)을 DCE(10mL) 중 에틸 카바메이트-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(0.52g, 1.9mmol)의 용액에 가하고, 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 수성 HCl(1M)로 퀸칭시키고 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하여 부제 화합물을 레지오이성체의 혼합물로서 수득하였다. C₁₅H₁₆C1NO₄+H에 대한 MS 계산치: 310, 실측치: 310.

[0668] 단계 C. 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0669] 부제 화합물을 실시예 2, 단계 B의 방법으로 N-에틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(0.32mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 레지오이성체의 혼합물로서 수득하였다. C₁₂H₁₂C1NO₂+H에 대한 MS 계산치: 238, 실측치: 238.

[0670] 단계 D. N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

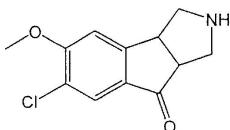
[0671] 부제 화합물을 실시예 20, 단계 G의 방법으로 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(1.02mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 0 내지 60% EtOAc-헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피(SiO₂)로 정제하고 분리하여 부제 화합물 및 이의 레지오이성체, N-3급-부틸 카바메이트-5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온을 수득하였다. C₁₇H₂₀C1NO₄+H에 대한 MS 계산치: 338, 실측치: 338.

[0672] 단계 E. 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온

[0673] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(0.10mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO 300 MHz) δ 7.70(d, 1H), 7.47(d, 1H), 4.18(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.65(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.45(m, 1H) ppm. C₁₂H₁₂C1NO₂+H에 대한 MS 계산치: 238, 실측치: 238.

[0674] 실시예 53

[0675] 5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온



[0676]

[0677] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 52, 단계 D로부터)(0.10mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{12}ClNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 238, 실측치: 238.

[0678] 실시예 54

[0679] 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올



[0680]

[0681] 단계 A. N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올(반응식 1)

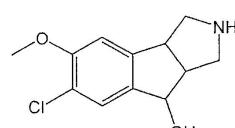
[0682] $NaBH_4$ (4mg, 0.1mmol)를 $MeOH$ (2mL)중 N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 52, 단계 D로부터)(20mg, 0.06mmol)의 용액에 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다. $C_{17}H_{22}ClNO_4+H$ 에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0683] 단계 B. 4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올

[0684] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올(0.10mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{12}ClNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0685] 실시예 55

[0686] 5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온



[0687]

[0688] 단계 A. N-3급-부틸 카바메이트-5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올

[0689] $NaBH_4$ (4mg, 0.1mmol)를 $MeOH$ (2mL)중 N-3급-부틸 카바메이트-5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-온(실시예 52, 단계 D로부터, 레지오이성체)(20mg, 0.06mmol)의 용액에 가하고, 실

온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O 및 CH_2Cl_2 사이에 분배하고, 정제 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 CH_2Cl_2 로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다. $C_{17}H_{22}ClNO_4+H$ 에 대한 MS 계산치: 340, 실측치: 340.

[0690] 단계 B. 5-메톡시-6-클로로-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올

[0691] 표제 화합물을 실시예 20, 단계 I의 방법으로 N-3급-부틸 카바메이트-4-클로로-5-메톡시-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-2-아자-사이클로펜타[a]인덴-8-올(0.10mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $C_{12}H_{12}ClNO_2+H$ 에 대한 MS 계산치: 240, 실측치: 240.

[0692] 실시예 56

[0693] 본 발명의 선택된 화합물에 대한 에난티오머의 분리

[0694] 다음 화합물을 10mm x 250mm 키랄 팩(Chiral Pak) AD-RH 키랄 컬럼을 사용하여 이들의 각각의 에난티오머로 분리하였다.

화합물	컬럼 조건	에난티오머	체류 시간 (min)	에난티오머로부터 유도된 최종 생성물
실시예 2, 단계 A	$H_2O : CH_3CN (55 : 45)$ 2.6 mL / min	1	13.70	2, 5, 38
		2	19.24	1, 2, 3, 4, 5, 6, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 38, 43, 44, 45, 46, 47, 50
실시예 21, 단계 A	$H_2O : CH_3CN (50 : 50)$ 2.0 mL / min	1	30.57	21
		2	32.70	21
실시예 23, 단계 A	$H_2O : CH_3CN (40 : 60)$ 2.0 mL / min	1	17.34	15, 23
		2	21.49	15, 23
실시예 26, 단계 H	$H_2O : CH_3CN (40 : 60)$ 2.0 mL / min	1	28.47	26
		2	31.17	26
실시예 27, 단계 D	MeOH 10.0 mL / min	1	10.30	27
		2	12.13	27
실시예 34, 단계 F	$H_2O : CH_3CN (50 : 50)$ 1.8 mL / min	1	23.02	34, 35
		2	26.44	34, 35
실시예 36, 단계 F	$H_2O : CH_3CN (45 : 55)$ 1.8 mL / min	1	16.00	36
		2	23.25	36
실시예 37, 단계 D	$H_2O : CH_3CN (45 : 55)$ 1.8 mL / min	1	20.42	37
		2	28.95	37
실시예 41, 단계 H	MeOH 10.0 mL / min	1	9.92	41
		2	10.75	41
실시예 42, 단계 H	MeOH 10.0 mL / min	1	8.05	42
		2	11.72	42

[0695]

[0696] 다음 과정을 사용하여 5HT_{2c} 수용체 작용제로서의 본 발명의 대표적인 화합물을 평가하였다. 당해 검정의 결과를 표 1에 나타내었다.

[0697] 세포 배양

[0698] 사람 5HT2c 수용체를 발현하는 HEK 293 EBNA(VSV 이소형; Burns et al., NATURE 387:30308, 1997)를 10% 투석된 FBS, 9 µg/ml 블라스티시딘을 함유하는 DMEM속에서 37°C에서 5% CO₂ 대기하에 성장시켰다.

[0699] 칼슘 이동

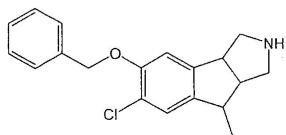
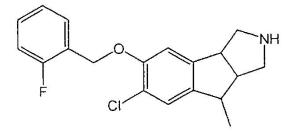
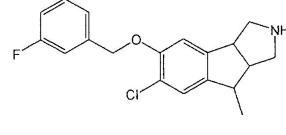
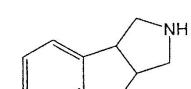
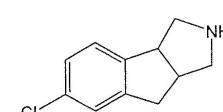
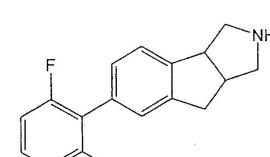
[0700] 사람 5HT2c 수용체를 발현하는 HEK 293 EBNA 세포(2×10^4 /웰)을 블랙 384-웰 콜라겐 피복된 플레이트에 심딩하고 37°C에서 밤새 5% CO₂/95% 대기하에 항온처리하였다. 배지를 제거한 후, 세포를 칼슘3 염료[미국 캘리포니아주 몰레클러 디바이스(Molecular Device) 제조원], 2.5mM 프로벤시드 및 0.08% 플루론산을 함유하는 HBSS 완충액(137mM NaCl, 5.4mM KC1, 5.5mM 글루코즈, 20mM 헤페스, pH 7.5, 2.1mM MgCl₂, 0.3mM CaCl₂, 0.02mM MgSO₄, 3.0mM NaHCO₃ 및 0.64mM KH₂PO₄)으로 제조업자의 지시에 따라 60분 동안 처리하였다. 100% DMSO속에 용해시킨 화합물을 CsCl 링거 완충액(58.3mM CsCl, 5.4mM KC1, 5.5mM 글루코즈, 20mM 헤페스, pH 7.5, 2.1mM MgCl₂, 1.2mM CaCl₂) 속에 희석시킴으로써 최종 DMSO 농도가 5%를 초과하지 않도록 하였다. 5HT를 양성 대조군으로서 사용하였다. 리간드는 칼슘 방출을 유도하였으며 후속적인 형광성은 형광측정 영상 플레이트 리더(Fluorometric Imaging Plate Reader(FLIPR, 미국 캘리포니아주 몰레클러 디바이스 제조원))상에서 측정하였다.

[0701] 데이터 분석

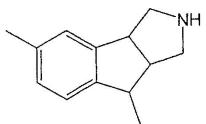
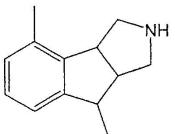
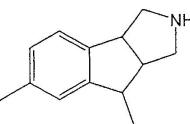
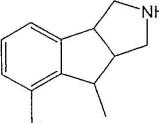
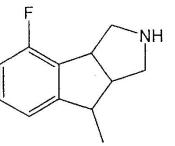
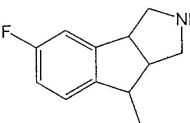
[0702] 모든 데이터를 프리즘 4.0 소프트웨어를 사용하여 비선형 최소 자승법 곡선 피팅(nonlinear least square curve fitting)하여 분석하였다. FLIPR에서 칼슘-유도된 형광성의 작용제 자극을 식 Y = 하부 + (상부 - 하부)/(1 + 10^(LogEC50 - X))(여기서, X는 화합물의 농도의 로그값이고 Y는 형광성 반응이다)을 사용하여 S자 곡선 투여량 반응에 피팅하였다.

실시 예 번호	분자	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
1, 예 난티오머 2		>10 <1
2, 예 난티오머 1 2, 예 난티오머 2		<0.1 <1 <0.1
3, 예 난티오머 2		<0.1 <0.1
4, 예 난티오머 2		<1 <0.1
5, 예 난티오머 1 5, 예 난티오머 2		<0.1 <1 <1
6, 예 난티오머 2		<1 <1

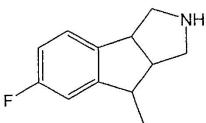
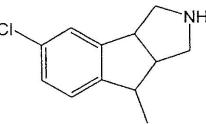
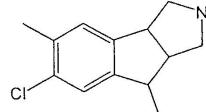
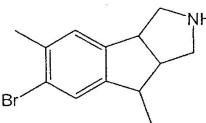
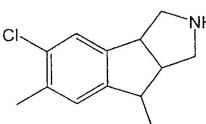
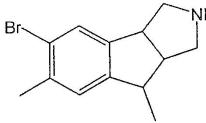
[0703]

7		<10
8		<10
9		<10
10		<10
11		<0.1 <0.1 <0.1
12		>10

[0704]

실시예 번호	분자	5-HT2c EC50 (hVSV, μ M)
13		<1
14		<1
15 15, 에난티오머 1 15, 에난티오머 2		<1 <0.1 <1
16		<1
17		<10
18		<1

[0705]

19		<1
20		<10
21 21, 예난티오머 1 21, 예난티오머 2		<0.1 <1 <0.1
22		<1
23 23, 예난티오머 1 23, 예난티오머 2		<1 <1 <0.1
24		<1

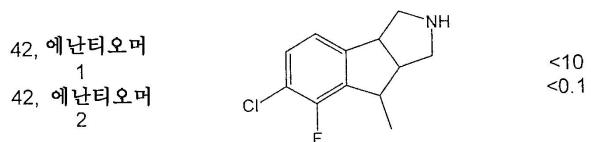
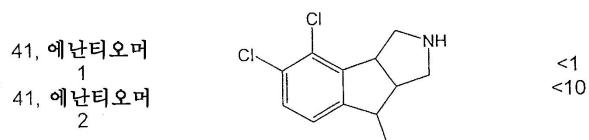
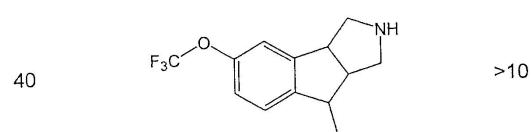
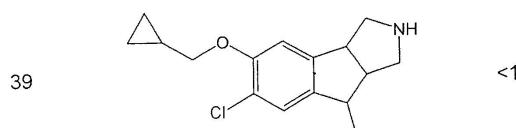
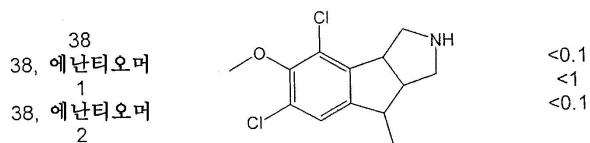
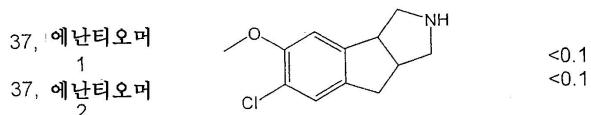
[0706]

25, 예 난티오머 2		<1
26, 예 난티오머 1 26, 예 난티오머 2		<0.1 <1 <0.1
27, 예 난티오머 1 27, 예 난티오머 2		<0.1 <1 <0.1
28		<0.1
29, 예 난티오머 2		<0.1
30, 예 난티오머 2		<0.01

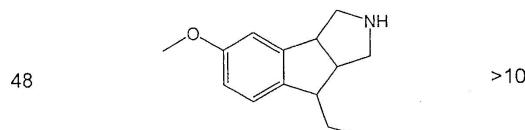
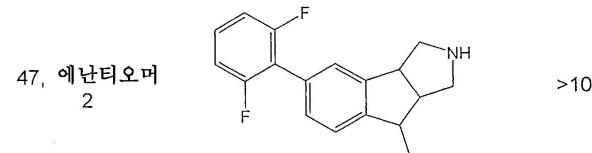
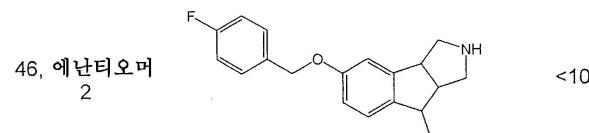
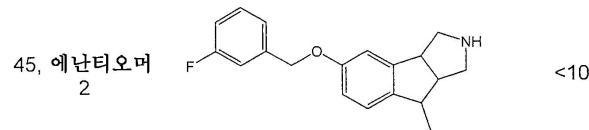
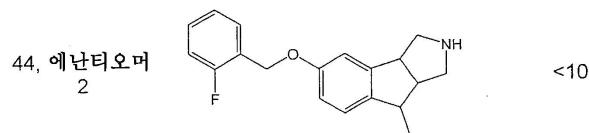
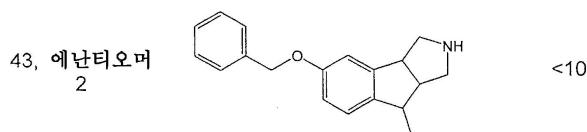
[0707]

31, 예 난티오머 2		<0.1
32, 예 난티오머 2		>10
33, 예 난티오머 2		<1
34, 예 난티오머 1 34, 예 난티오머 2		<1 <1
35, 예 난티오머 1 35, 예 난티오머 2		<0.1 <0.1
36, 예 난티오머 1 36, 예 난티오머 2		>10 <1

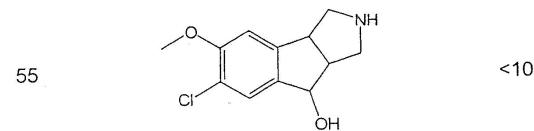
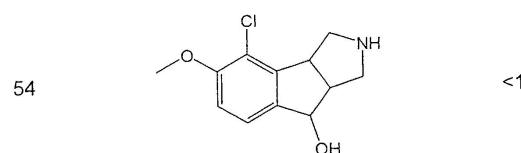
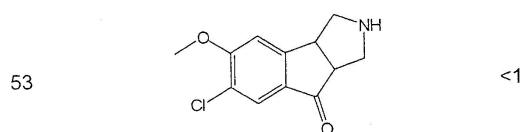
[0708]



[0709]



[0710]



[0711]