



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 498/22 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년11월24일 10-0647753 2006년11월13일
------------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호	10-2000-7013686	(65) 공개번호	10-2001-0071385
(22) 출원일자	2000년12월04일	(43) 공개일자	2001년07월28일
심사청구일자	2004년06월04일		
번역문 제출일자	2000년12월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/012531	(87) 국제공개번호	WO 1999/62523
국제출원일자	1999년06월04일	국제공개일자	1999년12월09일

(81) 지정국

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

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

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

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

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

(30) 우선권주장	60/088,114	1998년06월05일	미국(US)
	09/325,140	1999년06월03일	미국(US)

(73) 특허권자

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

(72) 발명자

싱,자스비르
미국19525펜실베이니아주,길버즈빌,500보우레인

헛킨스,로버트,엘.
미국19425펜실베이니아주,체스터스프링스,430에스.새들브룩드라이브

말라모,존,피.
미국19343펜실베이니아주,글렌머어,616폰트로드

언더라이너, 테오도르, 엘.
미국 19355 펜실베이니아주, 말베른, 20 뉘스레인

트리퍼시, 라빈드라나스
미국 19350 펜실베이니아주, 란덴버그, 130 캠프릿지로드

(74) 대리인 장수길
 김영

심사관 : 정연웅

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 가교 인데노피롤로카르바졸

(57) 요약

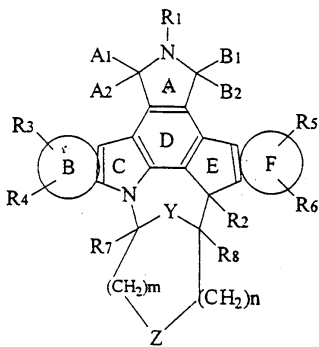
본 발명은 특히 치료제로서 유용한 신규한 접합 아릴 및 헤테로아릴 가교 인데노피롤로카르바졸에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 가교 인데노피롤로카르바졸을 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서,

고리 B 및 고리 F는 독립적으로, 및 각각 붙어 있는 탄소 원자와 함께,

- a) 1 내지 3 개의 탄소 원자가 질소 원자로 치환될 수 있는 불포화 6원 카르보시클릭 방향족 고리,
- b) 불포화 5원 카르보시클릭 방향족 고리, 및
- c) 1) 1 개의 탄소 원자가 산소, 질소, 또는 황 원자로 치환되었거나,

2) 2 개의 탄소 원자가 황과 질소 원자, 산소와 질소 원자, 또는 2 개의 질소 원자로 치환되었거나, 또는

3) 3 개의 탄소 원자가 3 개의 질소 원자로 치환된,

불포화 5원 카르보시클릭 방향족 고리로 구성된 군으로부터 선택된 것이고;

R^1, R^4, R^6 및 R^7 은 각각 H이고,

Y는 O이고,

n은 1이고,

A_1 및 A_2 는 H, H이거나 함께 =O를 형성하고,

B_1 및 B_2 는 H, H이거나 함께 =O를 형성하고,

R^2 는 H, 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C_1-C_4 알킬 또는 OH이고,

R^3 은 H, 할로젠, $-CH_2OCH_2OEt$, $3'-NH_2-Ph$, 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C_1-C_8 알킬이고,

R^5 는 H 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C_1-C_8 알콕시이고,

R^8 은 H, 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C_1-C_4 알킬, CH_2OH , CO_2Et 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C_1-C_4 알콕시이고,

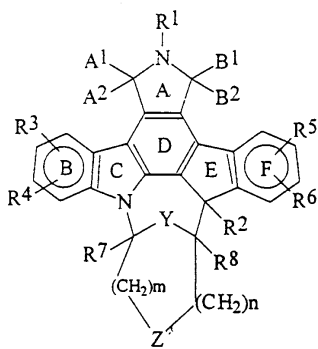
Z는 결합 또는 O이고,

m은 1 또는 2이다.

청구항 2.

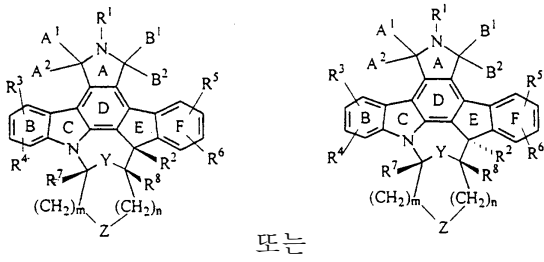
제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물:

<화학식 II>



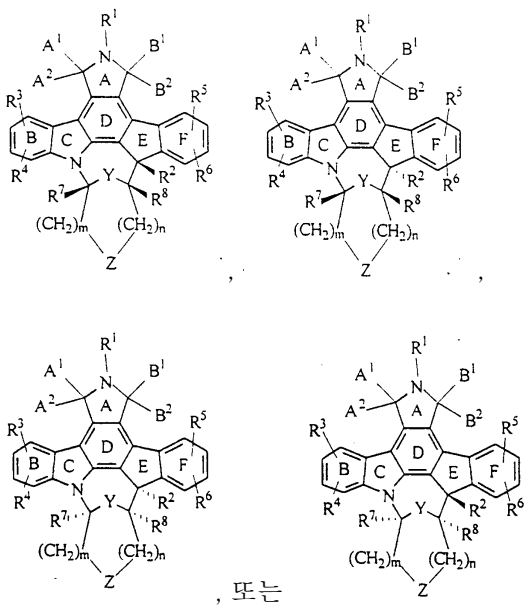
청구항 3.

제2항에 있어서, 하기 화학식의 디아스테레오머를 갖는 화합물:



청구항 4.

제2항에 있어서, 하기 화학식의 에난티오머를 갖는 화합물:



청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제1항에 있어서, R⁸이 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

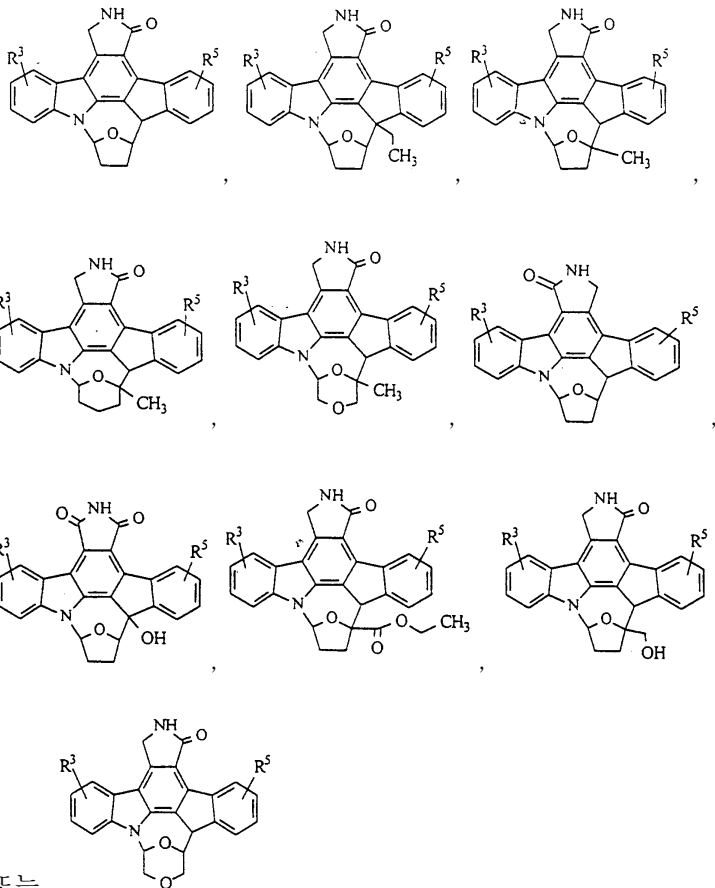
삭제

청구항 14.

제1항에 있어서, R³이 H 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C₁-C₈ 알킬이고, R⁸이 H 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C₁-C₄ 알콕시인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 하기 식들을 갖는 화합물:



청구항 16.

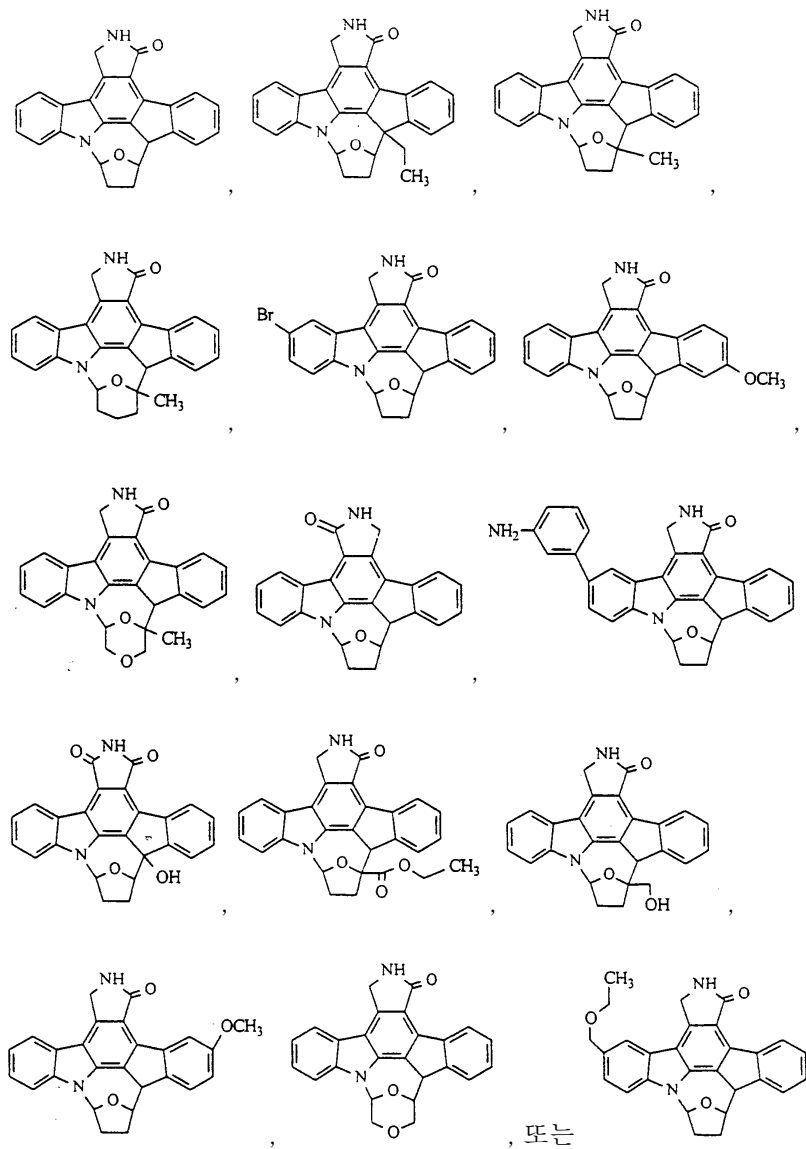
제15항에 있어서, R³이 H, Br, -CH₂OCH₂OEt, 3'-NH₂-Ph, 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C₁-C₈ 알킬이고, R⁵가 H 또는 직쇄, 시클릭 또는 분지쇄 C₁-C₈ 알콕시인 화합물.

청구항 17.

삭제

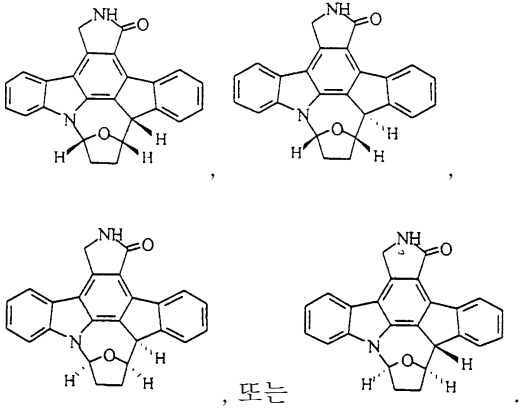
청구항 18.

제16항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



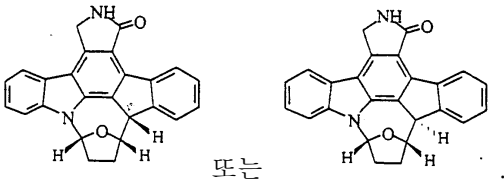
청구항 19.

제18항에 있어서, 하기 화학식의 에난티오머를 갖는 화합물:



청구항 20.

제18항에 있어서, 하기 화학식의 디아스테레오머를 갖는 화합물:



청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 전립선 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 전립성 질환이 전립선 암 또는 양성 전립선 비대증인 약학 조성물.

청구항 25.

삭제

청구항 26.

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 고형 종양 암, 자궁내막증, 당뇨병성 망막증, 건선, 혈관아세포증, 눈병 또는 황반변성을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 27.

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 종양형성, 류마티스 관절염, 폐섬유증, 골수섬유증, 비정상 창상 치유, 죽상동맥경화증 또는 재발협착증을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 28.

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 졸중, 허혈, 헌팅턴무도병, AIDS 치매, 간질, 다발성경화증, 말초신경병증, 또는 뇌 또는 척수의 손상을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

제18항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 전립선 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 41.

제40항에 있어서, 상기 전립선 질환이 전립선 암 또는 양성 전립선 비대증인 약학 조성물.

청구항 42.

삭제

청구항 43.

제18항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 고형 종양 암, 자궁내막증, 당뇨병성 망막증, 건선, 혈관아세포종, 눈병 또는 황반변성을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 44.

제18항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 중앙형성, 류마티스 관절염, 폐섬유증, 골수섬유증, 비정상 창상 치유, 죽상동맥경화증 또는 재발협착증을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 45.

제18항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 졸중, 허혈, 헌팅턴무도병, AIDS 치매, 간질, 다발성경화증, 말초신경병증, 또는 뇌 또는 척수의 손상을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

제18항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 접합 아릴 및 헥테로아릴 가교 인데노피롤로카르바졸에 관한 것으로, 본원에서는 이를 "가교 인데노피롤로카르바졸"이라고 칭한다. 본 발명은 또한 가교 인데노피롤로카르바졸의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

"K-252a"로 칭하는, 미생물에서 유도된 물질은 다양한 기능적 활성을 가지고 있기 때문에 지난 수년에 걸쳐 상당한 주목을 받아온 특유한 화합물이다. K-252a는 노카디오시스 중(*Nocardiosis sp.*) 배양물에서 처음 분리된 인돌로카르바졸 알칼로이드이다 (카제(Kase, H) 등의 문헌[39 J. *Antibiotics* 1059, 1986]). K-252a는 여러 효소의 억제제로서, 이 효소에는 세포 기능 조절에 중심적 역할을 하는 단백질 키나제 C(protein kinase C; PKC) 및 *trk* 티로신 티나제가 포함된다. K-252a 및 그 유도체의 보고된 기능적 활성은 매우 많고 다양하다: 종양 억제(미국 특허 제 4,877,776호, 제 4,923,986호, 및 제 5,063,330호; Nomato 명의의 유럽 공보 제 238,011호 참조); 항살충 활성(미국 특허 제 4,735,939호 참조); 염증 억제(미국 특허 제 4,816,450호 참조); 신경 세포와 관련한 질병의 치료(미국 특허 제 5,461,146호, 제 5,621,100호, 제 5,621,101호, 및 Cephalon, Inc.와 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.의 명의로 1994년 2월 3일 발행된 WIPO 공보 WO 94/02488호 참조); 및 전립선 질병의 치료(미국 특허 제 5,516,771호 및 제 5,654,427호 참조). K-252a는 또한 IL-2 생성을 억제한다고 보고되었다(그로브(Grove, D.S.) 등의 문헌[*Experimental Cell Research* 193: 175-182, 1991] 참조).

보고된 인돌로카르바졸은 몇가지 공통된 속성을 공유한다. 특히, 각각이 질소 부분을 모두 포함하는 3개의 5원 고리를 포함한다; 스타우로스포린 (*Streptomyces sp.*으로부터 유도됨) 및 K-252a 각각은 2개의 N-글리코사이드 결합을 통해 연결된 당 부분을 추가로 포함한다. K-252a 및 스타우로스포린 모두 치료제 용도로서의 유용성에 관하여 광범위한 연구가 되었다. 인돌로카르바졸은 일반적으로 지방친화성을 가지는데, 이로 인해 비교적 생물학적 막을 통과하기 쉽고, 단백질성 물질과 달리, 보다 긴 생체내 반감기를 나타낸다.

비록 K-252a가 발효 공정을 통해 배지로부터 유도되는 것이 보통이지만, 자연 (+) 이성질체 및 부자연 (-) 이성질체의 전체 합성을 달성하였는데, 이들은 당의 3개의 키랄 탄소가 마주 보는 배치를 갖는다(우드(Wood) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 117: 10413, 1995], 및 WIPO 공보 WO 97/07081호 참조). 하지만, 이 합성 방법은 상업적으로 사용하기에 실용적이지 않다.

K-252a 및 스타우로스포린으로 대표되는 인돌로카르바졸 알칼로이드 외에, 생물학적 활성을 갖고 접합 피롤로카르바졸로 알려진 합성 유기 소분자가 제조되었다(미국 특허 제 5,475,110호, 제 5,591,855호, 제 5,594,009호, 제 5,705,511호, 및 제 5,616,724호 참조).

화학적으로 새로이 합성할 수 있는 비인돌 함유 분자인 접합 이소인돌론도 또한 공지되어 있다(WIPO 공보 WO 97/21677호 참조).

특정 비스-인돌릴말레이미드 거대 고리 유도체도 또한 보고되었다(예를 들면, 미국 특허 제 5,710,145호, 제 5,672,618호, 제 5,552,396호, 및 제 5,545,636호 참조).

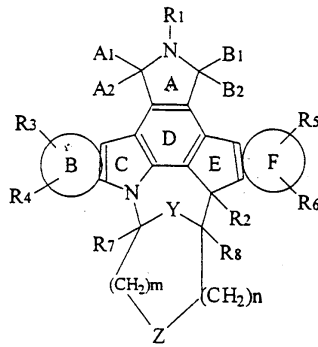
인돌로피롤로카르바졸의 당 유도체 또한 보고되었다 (WIPO 공보 WO 98/07433호 참조).

유익한 특성을 갖는 신규한 피롤로카르바졸 유도체에 대한 필요성이 남아 있다. 본 발명은 다른 것 뿐만 아니라 이런 중요한 목적에 관한 것이다.

발명의 요약

본 발명은 신규한 접합 아릴 및 헤테로아릴 가교 인데노피롤로카르바졸에 관한 것으로, 본원에서는 이를 "가교 인데노피롤로카르바졸"이라고 칭한다. 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다:

화학식 I



구성원 및 바람직한 실시 태양은 아래에 상세히 개시한다. 상기 화합물은, 특히, 영양 인자 반응 세포, 예를 들면, 콜린 작용성 뉴런의 영양 인자 유발 활성을 증진시키는데 유용하고, 또한 다른 신경원 세포형, 예를 들면, 도파민 작용성 및 글루타민산염 작용성 세포형의 생존 촉진제로서 기능할 수 있고, 따라서 유익한 약리학적 및 치료 제제이다. 본 화합물은 또한 ChAT 활성 감소 또는 척수 운동성 뉴런의 사멸 또는 손상과 관련한 질병을 치료하는데 유용하고, 또한 중추 및 말초 신경계, 면역계의 고사성 세포사와 관련한 질병, 및 염증성 질병에 유용성이 있다.

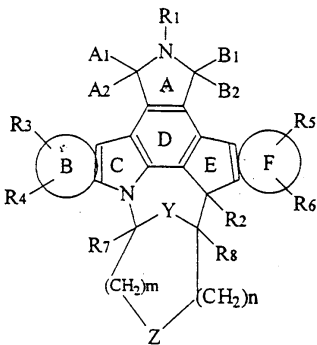
본원에 기술된 특정 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 또한 암과 같은 악성 세포 증식과 관련한 질병 상태의 치료에서 유용성을 찾을 수도 있다.

본원 화합물을 함유하는 조성물, 및 본원 화합물을 사용하는 방법을 개시한다. 본원의 가교 인데노피롤로카르바졸을 제조하는 방법도 개시한다. 본원의 개시 내용이 있으면 다른 유용한 방법론들은 당해 분야의 기술자들에게 자명할 것이다. 본원 발명의 화합물의 이런 특징들 및 다른 특징들을 아래에서 더욱 상세히 설명한다.

발명의 상세한 설명

다음 화학식 I로 대표되는 가교 인데노피롤로카르바졸을 본원에 개시한다:

<화학식 I>



상기 식에서,

고리 B 및 고리 F는 독립적으로, 및 각각 붙어 있는 탄소 원자와 함께,

- a) 1 내지 3 개의 탄소 원자가 질소 원자로 치환될 수 있는 불포화 6원 카르보시클릭 방향족 고리,
- b) 불포화 5원 카르보시클릭 방향족 고리, 및
- c) 1) 1 개의 탄소 원자가 산소, 질소, 또는 황 원자로 치환되었거나,

- 2) 2 개의 탄소 원자가 황과 질소 원자, 산소와 질소 원자, 또는 2 개의 질소 원자로 치환되었거나, 또는
 3) 3 개의 탄소 원자가 3 개의 질소 원자로 치환된,

불포화 5원 카르보시클릭 방향족 고리로 구성된 군으로부터 선택된 것이고;

R¹ 은,

- a) H, 1 내지 4 개의 탄소를 가진 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬,
 b) -C(=O)R⁹ (여기서, R⁹는 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 것임),
 c) -OR¹⁰ (여기서, R¹⁰은 H 및 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 것임),
 d) -C(=O)NH₂, -NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pOR¹⁰, -O(CH₂)_pOR¹⁰ 및 -O(CH₂)_pNR¹¹R¹² (여기서, p는 1 내지 4이고, 1) R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 H 및 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 것이거나, 또는 2) R¹¹ 및 R¹²가 함께 식 -(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂-의 연결기를 형성하고, 여기서 X¹은 -O-, -S-, 및 -CH₂-로 구성된 군으로부터 선택된 것임)로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

R² 는,

H, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬, -OH, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알콕시, -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, 6 내지 10 개의 탄소를 갖는 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 는 각각 독립적으로

- a) H, 아릴, 헤테로아릴, F, Cl, Br, I, -CN, CF₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹,
 b) -CH₂OR¹⁴ (여기서, R¹⁴는 카르복실기의 히드록실기가 제거된 후 아미노산의 남은 부분임),
 c) -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -CO₂R², -C(=O)R², -C(=O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR⁹, -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pNHR¹⁴, 또는 -CH=NNR²R^{2A} (여기서, R^{2A}는 R²와 동일함),
 d) -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴ (여기서, y는 0, 1 또는 2임), 및
 e) 1 내지 8 개의 탄소를 갖는 알킬, 2 내지 8 개의 탄소를 갖는 알케닐, 및 2 내지 8 개의 탄소를 갖는 알키닐 (여기서, 1) 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환된 것이거나, 또는 2) 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 6 내지 10 개의 탄소를 갖는 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록시알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pCO₂R⁹, -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OCONHR², -O-테트라히드로피라닐, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰C(=O)R⁹, -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, NR¹⁰S

$(O)_2R^9$, $-S(O)_yR^9$, $-CO_2R^2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)R^2$, $-CH_2OR^{10}$, $-CH=NNR^2R^{2A}$, $-CH=NOR^2$, $-CH=NR^9$, $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $-S(=O)_2NR^2R^{2A}$, $-P(=O)(OR^{10})_2$, $-OR^{14}$, 및 5 내지 7 개의 탄소를 갖고 당당류의 각각의 히드록실기가 독립적으로 비치환되었거나 H, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬, 2 내지 5 개의 탄소를 갖는 알킬카르보닐옥시, 또는 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알콕시로 치환된 당당류로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 치환된 것이고, 여기서 X^2 는 O, S, 또는 NR^{10} 임)

로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로,

H, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알콕시, 6 내지 10 개의 탄소를 갖는 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_pOR^{10}$, $-(CH_2)_pOC(=O)NR^{11}R^{12}$, 및 $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 것이거나, 또는 R^7 및 R^8 이 함께 식 $-CH_2-X^3-CH_2-$ (여기서, X^3 은 X^2 또는 결합임)의 연결기를 형성하고,

m 및 n 은 각각 독립적으로 0, 1, 또는 2이고,

Y 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R^{10})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, 및 $-CH_2-$ 로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

Z 는 결합, $-O-$, $-CH=CH-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-CH(OR^{10})-$, $-N(R^{10})-$, $-N(OR^{10})-$, $CH(NR^{11}R^{12})-$, $-C(=O)N(R^{17})-$, $-N(R^{17})C(=O)-$, $-N(S(O)_yR^9)-$, $-N(S(O)_yNR^{11}R^{12})-$, $-N(C(=O)R^{17})-$, $-C(R^{15}R^{16})-$, $-N^+(O^-)(R^{10})-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, 및 $-CH(O(C(=O)R^9)CH(OC(=O)R^{9A}))$ (여기서, R^{9A} 는 R^9 와 동일함)로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 H, $-OH$, $-C(=O)R^{10}$, $-O(C=O)R^9$, 히드록시알킬, 및 $-CO_2R^{10}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

R^{17} 은 H, 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

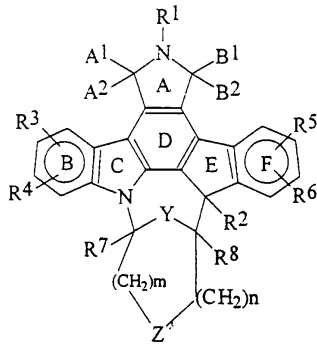
A^1 및 A^2 는 H, H; H, $-OR^2$; H, $-SR^2$; H, $-N(R^2)_2$; 및 A^1 및 A^2 가 함께 $=O$, $=S$, 및 $=NR^2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 부분을 형성하는 기로 구성된 군으로부터 선택된 것이고,

B^1 및 B^2 는 H, H; H, $-OR^2$; H, $-SR^2$; H, $-N(R^2)_2$; 및 B^1 및 B^2 가 함께 $=O$, $=S$, 및 $=NR^2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 부분을 형성하는 기로 구성된 군으로부터 선택된 것이며,

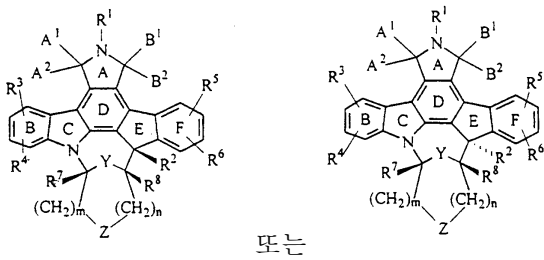
단, A^1 과 A^2 , 또는 B^1 과 B^2 쌍들 중 적어도 하나는 $=O$ 를 형성한다. 본 발명의 화합물은 치환체 R^2 , R^7 , 및 R^8 이 붙은 탄소 원자 주위의 모든 다이아스테레오머 및 에난티오머를 포함한다.

바람직한 가교 인데노피롤로카르바졸은 하기 화학식 II로 대표된다:

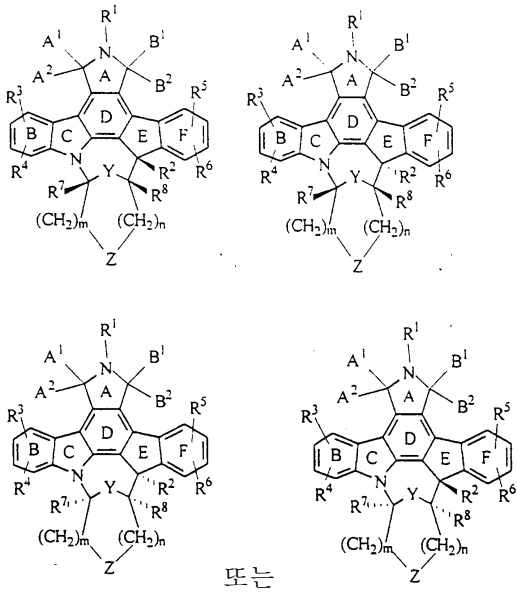
화학식 II



상기 화학식 II 화합물의 일부 바람직한 실시 태양에서, 화합물들은 하기 화학식의 다이아스테레오머를 갖는다:



상기 화학식 II 화합물의 다른 바람직한 실시 태양에서, 화합물들은 하기 화학식의 에난티오머를 갖는다:



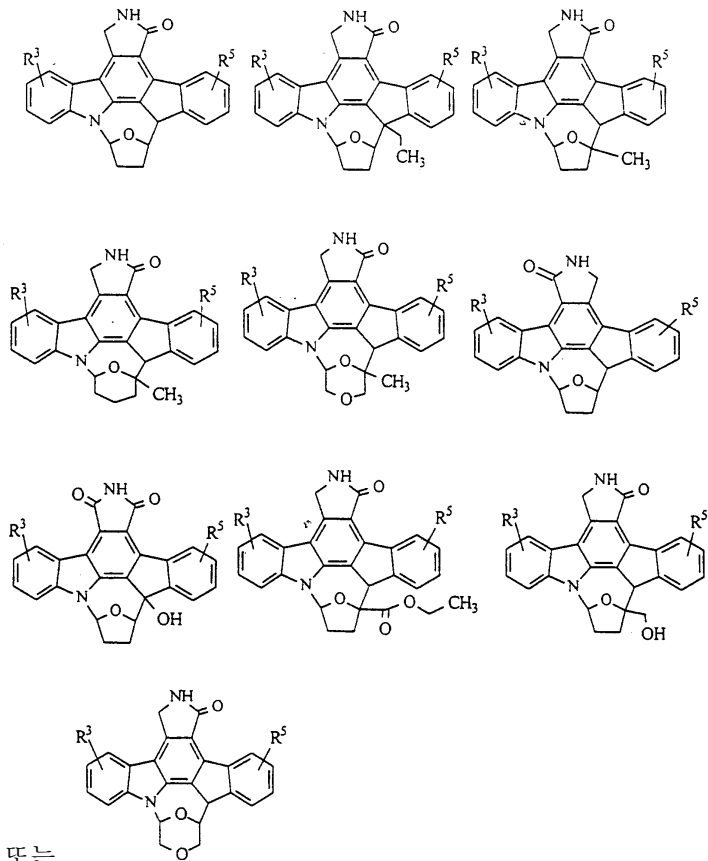
상기 화학식 I 및 II 화합물의 일부 바람직한 실시 태양에서, R¹은 H이다. 추가의 바람직한 실시 태양에서, R²는 H, 히드록실, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.

다른 바람직한 실시 태양에서, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아미노, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 바람직한 실시 태양에서, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.

일부 바람직한 실시 태양에서, Y는 O이다. 추가의 바람직한 실시 태양에서, Z는 결합, O, S, 또는 치환된 또는 비치환된 N이다. 또 추가의 바람직한 실시 태양에서, m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이다. 일부 특히 바람직한 실시 태양에서, Y는 O이고, Z는 결합 또는 O이고, m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이다. 추가의 바람직한 실시 태양에서, A¹A² 및 B¹B²는 독립적으로 =O 또는 H,H이다.

일부 특히 바람직한 실시 태양에서, R¹, R⁴, R⁶, 및 R⁷은 각각 H이고, Y는 =O이고, n은 1이고, A¹A² 및 B¹B²는 =O 또는 H,H이고, R²는 H, OH 또는 저급 알킬이고, R³은 H 또는 치환된 알킬이고, R⁵ 및 R⁸은 각각 H 또는 알콕시인데 메톡시가 더 바람직하고, Z는 결합 또는 O이고, m은 1 또는 2이다.

다른 바람직한 실시 태양에서, 상기 화학식 II의 화합물들은 하기 화학식을 갖는다:



더욱 바람직한 실시 태양에서, R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로,

a) H, 헤테로아릴, F, Br, -CN, CF₃, -NO₂, -OH, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹,

c) -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -CO₂R², -C(=O)R², -C(=O)NR¹¹R¹², -CH=NOR², -CH=NR⁹, -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_pNHR¹⁴,

d) -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -CH₂S(O)_yR¹⁴ (여기서, y는 0, 1 또는 2임), 및

e) 1 내지 8 개의 탄소를 갖는 알킬, 2 내지 8 개의 탄소를 갖는 알케닐, 및 2 내지 8 개의 탄소를 갖는 알키닐 (여기서, 1) 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 비치환된 것이거나, 또는 2) 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기는 6 내지 10 개의

탄소를 갖는 아릴, 헤테로아릴, 아릴알콕시, 헤테로시클로알콕시, 히드록시알콕시, 알킬옥시-알콕시, 히드록시알킬티오, 알콕시알킬티오, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pOC(=O)NR¹¹R¹², -X²(CH₂)_pCO₂R⁹, -X²(CH₂)_pS(O)_yR⁹, -X²(CH₂)_pNR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OCONHR², -O-테트라히드로피라닐, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰C(=O)R⁹, -NR¹⁰CO₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)NR¹¹R¹², -NHC(=NH)NH₂, NR¹⁰S(O)₂R⁹, -S(O)_yR⁹, -CO₂R², -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)R², -CH₂OR¹⁰, -CH=NR⁹, -S(=O)₂NR²R^{2A}, -OR¹⁴, 및 5 내지 7 개의 탄소를 갖고 당당류의 각각의 히드록실기가 독립적으로 비치환되었거나, 또는 H, 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알킬, 2 내지 5 개의 탄소를 갖는 알킬카르보닐옥시, 또는 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 알콕시로 치환된 당당류로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 치환된 것임)

로 구성된 군으로부터 선택된 것이다.

더더욱 바람직한 실시 태양에서, R⁵는 독립적으로, H, -OR⁹, -O(CH₂)_pNR¹¹R¹², -OC(=O)R⁹, -OC(=O)NR²R⁷, -OC(=O)NR¹¹R¹², -O(CH₂)_pOR¹⁰, -CH₂OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰C(=O)R⁹, -C(=O)NR¹¹R¹², -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -S(O)_yR², -(CH₂)_pS(O)_yR⁹, 및 -CH₂S(O)_yR¹⁴ (여기서, y는 0, 1 또는 2임)로 구성된 군으로부터 선택된 것이다.

상기 화학식 II 화합물의 일부 특히 바람직한 실시 태양은 화합물 II-1, II-1b, II-2, II-3, II-4a, II-4b, II-5, II-6, II-7a, II-7b, II-8, II-9, II-10, II-11, II-12, II-13, II-14a, II-14b, II-15, II-16a, 및 II-16b이고, 그 구조는 아래 표 8에 나타내었다. 상기 화학식 II의 화합물 중 키랄 특이성이 있는 특정의 바람직한 실시 태양은 아래 표 9에 나타내었다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 상기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

특정의 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 *trk* 키나제 활성화, VEGFR 키나제 활성화, 또는 PDGFR 활성화 중 하나 이상을 억제하기 위한 것이고, 이 때 조성물은 상기 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 다른 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 영양 인자 또는 척수 ChAT 활성을 증진시키기 위한 것이고, 이 때 조성물은 상기 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

다른 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 전립선 암 또는 양성 전립선 비대증과 같은 전립선 질병을 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 다른 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 충실성 종양암, 자궁내막증, 당뇨병성 망막증, 건선, 혈관아세포종, 눈병 또는 황반변성과 같은 맥관형성성 질병을 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 다른 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 종양형성, 류마티스 관절염, 폐섬유증, 골수섬유증, 비정상적 창상 치유, 죽상동맥경화증, 또는 재발협착증을 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 다른 바람직한 약학 조성물에서, 조성물은 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 졸중, 허혈, 헌팅턴무도병, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초신경병증, 또는 뇌 또는 척수의 손상을 치료 또는 예방하기 위한 것이다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물을 유효한 억제를 일으키기기에 충분한 양으로 제공하는 것을 포함하는, *trk* 키나제 활성을 억제시키는 방법을 제공한다. 바람직한 실시 태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 염증을 치료하기 위해 제공된다. 또다른 바람직한 실시 태양에서, *trk* 키나제 수용체는 *trk A*이다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 치료 또는 예방이 필요한 수용체에게 치료적 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 전립선 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시 태양에서, 전립선 질병은 전립선암 또는 양성 전립선 비대증이다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물을, 맥관 내피 세포 증식 인자 수용체가 유효 억제량의 화합물과 접촉을 일으키기에 충분한 양으로 제공하는 것을 포함하는, VEGFR 키나제 활성이 병리학적 증상에 원인이 되는 맥관형성성 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 또다른 실시 태양에서, 본 발명은 맥관형성성 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 치료적 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시 태양에서, 맥관형성성 질병은 충실성 종양암, 눈병, 황반변성, 자궁내막증, 당뇨병성 망막증, 건선, 또는 혈관아세포종이다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 혈소판 유도 성장 인자 수용체를 억제 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉시키기에 충분한 양으로 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, PDGFR 활성이 병리학적 증상에 원인이 되는 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 또다른 실시 태양에서, 본 발명은 병리학적 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 치료적 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시 태양에서, 병리학적 질병은 종양형성, 류마티스 관절염, 폐섬유증, 골수섬유증, 비정상적 창상 치유, 즉상동맥경화증, 또는 재발협착증이다.

다른 실시 태양에서, 본 발명은 영양 인자 세포 수용체가 활성을 유발하는 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉을 일으키기에 충분한 양으로 화학식 I의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, 영양 인자 반응 세포의 변종 활성을 특징으로 하는 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 실시 태양에서, 영양 인자 반응 세포의 활성은 ChAT 활성이다. 또다른 실시 태양에서, 본 발명은 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 졸중, 허혈, 헌팅턴무도병, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 말초신경병증, 또는 뇌 또는 척수의 손상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 숙주에게 치료적 유효량의 상기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 모든 다이아스테레오머 및 에난티오머를 포함한다. 상기 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 화합물 (I)이라고 칭하고, 이러한 명명은 다른 화학식의 화합물에도 동일하게 적용된다.

본원에서 사용된 바와 같이, "카르보시클릭"이란 용어는 고리 부분이 탄소 원자들만으로 구성된 고리기를 칭한다. "헤테로시클로" 및 "헤테로시클릭"이란 용어는 고리 부분이 O, N, 또는 S와 같은 이종 원자를 하나 이상 포함하는 고리기를 칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"이란 용어는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 가진 직쇄형, 고리형, 또는 분지형 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소아밀, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 옥틸, 시클로프로필, 및 시클로펜틸을 의미한다. 알콕시, 알콕시카르보닐, 및 알킬아미노카르보닐기와 같은 알킬 함유기의 알킬 부분은 위에서 정의한 알킬과 동일한 의미를 가진다. 저급 알킬기가 바람직한데, 이는 위에서 정의한 알킬기 중에서 1 내지 4 개의 탄소를 함유한 것이다. "알케닐"이란 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 포함하기 위한 것이다. 알케닐기의 예에는 에틸 및 프로페닐기가 포함된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐"이란 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 포함하기 위한 것이다. 알키닐기의 예에는 에틸 및 프로피닐기가 포함된다.

아실옥시기와 같은 아실 함유기의 아실 부분은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 알카노일기, 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 부틸릴, 발레릴, 피발로일 또는 헥사노일을 포함하기 위한 것이다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아릴"이란 용어는 6 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는 기, 예를 들면, 페닐, 비페닐 및 나프틸을 의미한다. 바람직한 아릴기에는 비치환된 또는 치환된 페닐 및 나프틸기가 포함된다. 본원에서 사용된 "헤테로아릴"이란 용어는 하나 이상의 고리 탄소 원자가 O, N 또는 S와 같은 이종(즉, 탄소가 아닌) 원자로 치환된 아릴기를 나타낸다. 바람직한 헤테로아릴기에는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 및 벤조티아졸릴기가 포함된다.

"아르알킬"(또는 "아릴알킬")이란 용어는 아릴기를 갖는 알킬기로 구성된, 7 내지 15 개의 탄소를 갖는 기를 나타내기 위한 것이다. 아르알킬기의 예에는 벤질, 페네틸, 벤즈히드릴 및 나프틸메틸기가 포함된다. 아르알킬, 알콕시, 아릴알콕시, 히드록시알콕시, 알콕시-알콕시, 히드록시-알킬티오, 알콕시-알킬티오, 알킬카르보닐옥시, 히드록시알킬 및 아실옥시기와 같은 치환기내에 함유된 알킬기 및 알킬 부분은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 알킬기는 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된 치환체, 바람직하게는 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시-저급 알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알콕시-저급 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알콕시, 할로젠, 카르복실, 저급 알콕시카르보닐, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디- 저급 알킬아미노, 디옥솔란, 디옥산, 디티올란, 디티온, 푸란, 락톤, 또는 락탐을 갖는다.

치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 아르알킬기는 각각 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된 치환체, 바람직하게는 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디- 저급 알킬아미노, 및 할로젠을 갖는다.

질소 원자로 형성된 이중 원자 고리기에는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페리디노, 모폴리닐, 모폴리노, 티오모폴리노, N-메틸피페라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 이미다졸, 이미다졸린, 옥사졸린, 옥사졸, 트리아졸, 티아졸린, 티아졸, 피라졸, 피라졸론, 및 트리아졸기가 포함된다. 산소 원자로 형성된 이중 원자 고리기에는 푸란, 테트라히드로푸란, 피란, 및 테트라히드로피란기가 포함된다.

"히드록시알킬"기는 히드록실기가 붙어 있는 알킬기이다. 할로젠에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴알킬"이란 용어는 이중 원자를 함유하는 아릴알킬기를 의미한다. "옥시"란 용어는 산소 원자가 존재함을 나타낸다. 이를테면, "알콕시"기는 산소 원자를 통해 붙어 있는 알킬기이고, "카르보닐옥시"기는 산소 원자를 통해 붙어 있는 카르보닐기이다.

"헤테로시클로알콕시"란 용어는 알킬 부분에 이중 원자 고리기가 붙어 있는 알콕시기를 의미하고, "아릴알콕시"란 용어는 알킬 부분에 아릴기가 붙어 있는 알콕시기를 의미한다. "알킬카르보닐옥시"란 용어는 식 $-O-C(=O)-$ 알킬의 기를 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬옥시-알콕시"란 용어는 알킬 부분에 붙어 있는 알킬옥시 치환체를 함유하는 알콕시기를 나타낸다. "알콕시-알킬티오"란 용어는 알킬 부분에 붙어 있는 알콕시 치환체를 함유하는 알킬티오기(즉, 식 $-S-$ 알킬의 기)를 의미한다. "히드록시-알킬티오"란 용어는 알킬 부분에 붙어 있는 히드록시 치환체를 함유하는 알킬티오기(즉, 식 $-S-$ 알킬의 기)를 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "단당류"란 용어는 단순 당과 같은 통상의 의미를 갖는다.

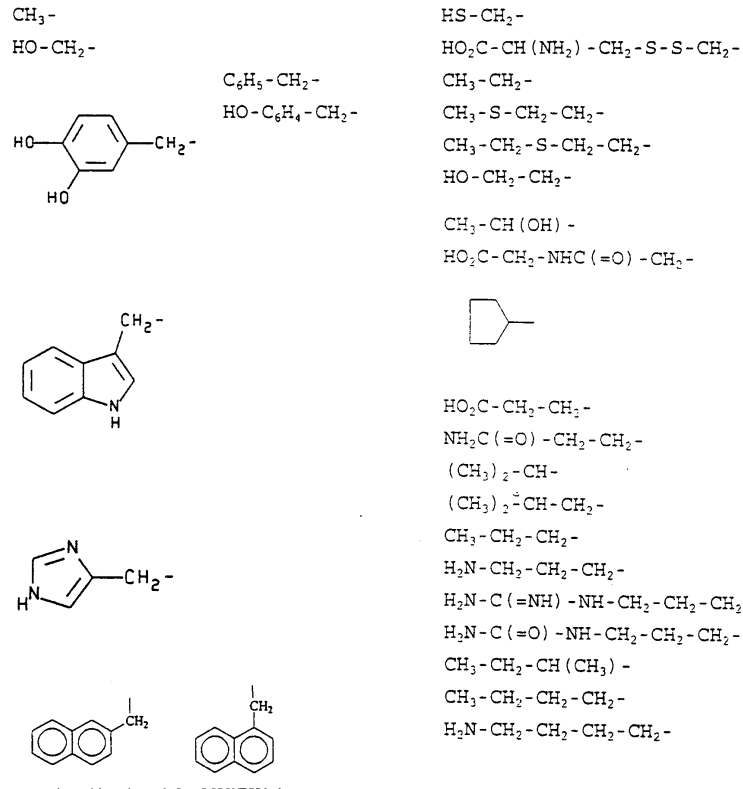
본원에서 사용된 바와 같이, "아미노산"이라는 용어는 아미노기와 카르복실기를 모두 갖는 분자를 나타낸다. 아미노산의 실시 태양에는 α -아미노산, 즉, 일반식 $HOOC-CH(NH_2)-$ (측쇄)의 카르복실산이 포함된다.

아미노산의 측쇄에는 자연적으로 발생하는 부분 및 비자연적으로 발생하는 부분을 포함한다. 비자연적으로 발생하는 부분(즉, 비자연적) 아미노산 측쇄는, 예를 들면 아미노산 유사체에서, 자연적으로 발생하는 아미노산 측쇄 대신에 사용되는 부분이다. 예를 들면, 레닝거(Lehninger)의 문헌 [*Biochemistry*, 2nd Edition, Worth Publishers, Inc, 1975, pp. 73-75]을 참조하며, 이를 본원에 참고로 인용한다.

바람직한 α -아미노산에는 글리신, 알라닌, 프롤린, 글루탐산, 및 리신이 포함되며, D 구조 또는 L 구조를 갖거나 라세미체로 존재한다.

보다 대표적인 α -아미노산의 측쇄를 아래 표 1에 나타내었다.

[표 1]



일부 바람직한 실시 태양에서, 화학식 I 및 II의 화합물의 치환기에는 아미노산에서 카르복실기의 히드록실 부분을 제거한 후 남는 부분, 즉 식 -C(=O)-CH(NH₂)-(측쇄)의 기가 포함된다.

화학식 I의 화합물에 존재하는 관능기는 보호기를 함유한다. 예를 들면, 화학식 I 화합물의 아미노산 측쇄 치환체들은 벤질 옥시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐기와 같은 보호기로 치환될 수 있다. 보호기들은 그것 자체로 히드록실기 및 카르복실기와 같이 선택적으로 관능성에 붙고 관능성으로부터 제거될 수 있는 화학적 관능기로 알려져 있다. 이 기들이 화합물내에 존재하여 화합물이 노출되는 화학 반응 조건에 불활성인 그러한 관능성을 부여한다. 다양한 보호기 중 임의의 것을 본 발명에 사용할 수 있다. 한가지 그러한 보호기는 벤질옥시카르보닐(Cbz; Z)기이다. 본 발명에 따른 다른 바람직한 보호기는 그리네(Greene, T.W.) 및 워츠(Wuts, P.G.M.)의 문헌["*Protective Groups in Organic Synthesis*" 2nd. Ed., Wiley & Sons, 1991]에서 찾을 수 있다.

가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 연구 및 치료 분야를 포함한 다양한 분야에서 유용성이 발견된, 입증된 중요한 기능적 약리학적 활성을 갖고 있다. 이 유도체들은 치료제로서 유용하다. 화합물의 활성은 영양 인자 반응 세포의 기능 및(또는) 생존에 양성 효과를 나타낸다. 영양 인자 반응 세포(예를 들면, 신경 계통 세포)의 기능 및(또는) 생존에 미치는 효과는 임의의 다음 검정법을 이용하여 입증되었다: (1) 배양된 척수 콜린 아세틸트랜스퍼라제("ChAT") 검정법; 또는 (2) 배양된 기초 전뇌 뉴런 ChAT 활성 검정법.

본원에서 사용된 바와 같이, "기능" 및 "생존"이란 용어를 수식하는데 사용할 때의 "효과"란 용어는 양성 또는 음성 변형 또는 변화를 의미한다. 양성인 효과는 본원에서 "증진" 또는 "증진시키는"으로 칭할 수 있고 음성인 효과는 본원에서 "억제" 또는 "억제시키는"으로 칭할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "기능" 또는 "생존"이란 용어를 수식하는데 사용할 때의 "증진" 또는 "증진시키는"이란 용어는 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물이 존재하면 이 화합물이 없는 상태에서의 세포에 비하여 영양 인자 반응 세포의 기능(및)또는 생존에 양성 효과를 갖는다는 것을 의미한다. 예를 들면, 이에 제한하는 것은 아니고, 예를 들면, 콜린성 뉴런의 생존에 관하여, 상기 화합물로 처리된 집단이 처리되지 않은 집단에 비해 비교적 긴 시간의 관능성을 갖는다면, 상기 화합물은(예를 들면, 부상, 질병 상태, 변성 상태 또는 자연 진행에 의해) 사멸 위기에 처한 콜린성 뉴런 집단의 생존이 그러한 화합물을 받지 않은 콜린성 뉴런 집단에 비해 증진됨을 입증해 줄 것이다.

본원에서 사용된 바와 같이, "억제한다" 및 "억제"는 지정된 물질의 특정 반응(예를 들면, 효소 활성화)이 가교 인데노피롤로 카르바졸 화합물의 존재하에서 비교적 감소함을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "*trk*"란 용어는 현재 *trk A*, *trk B*, 및 *trk C*를 포함하는 고친화성 뉴로트로핀 수용체의 군, 및 뉴로트로핀이 결합할 수 있는 단백질과 관련된 다른 막을 지칭한다.

본원에서 사용된 바와 같이, VEGFR의 억제는, 예를 들면, 충실성 종양암, 자궁내막증, 당뇨병성 망막증, 건선, 혈관아세포증과 같이 맥관 형성이 중요한 역할을 하는 질병 뿐만 아니라 다른 눈병 및 암에서의 유용성을 암시한다.

*trk*의 억제는, 예를 들면, 전립선암 및 양성 전립선 비대증과 같은 전립선 질병, 및 염증성 통증의 치료에서의 유용성을 암시한다.

혈소판 유도 성장 인자 수용체(Platelet Derived Growth Factor Receptor; PDGFR)의 억제는, 예를 들면, 다양한 형태의 종양형성, 류마티스 관절염, 폐섬유증, 골수섬유증, 비정상적 창상 치유, 심혈관 종말점에서의 질병(예를 들면, 죽상동맥경화증, 재발협착증, 혈관성형후 재발협착증 등)에서의 유용성을 암시한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "암" 및 "암성"이란 용어는 포유 동물에서의 임의의 악성 세포 증식을 지칭한다. 예로는 전립선, 양성 전립선 비대증, 난소, 유방, 뇌, 폐, 췌장, 결장직장, 위(gastric), 위(stomach), 충실성 종양, 머리 및 목, 신경아세포종, 신장 세포 암, 림프종, 백혈병, 조혈계의 다른 인식된 악성 종양, 및 다른 인식된 암이 포함된다.

본원에서 사용된 바와 같이, "뉴런," "신경 계통 세포" 및 "신경 세포"에는 단일 또는 다중 전달자 및(또는) 단일 또는 다중 기능을 갖는 뉴런형의 이질 집단이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다; 바람직하게는, 이들은 콜린성 및 감각 뉴런이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "콜린성 뉴런"이란 구절은 중추 신경계(Central Nervous System; CNS) 및 말초 신경계(Peripheral Nervous System; PNS)의 뉴런을 의미하며, 이들의 신경전달자는 아세틸콜린이다; 예로는 기초 전뇌, 선조체, 및 척수 뉴런이 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "감각 뉴런"이란 구절에는, 예를 들면, 피부, 근육 및 관절에서 나오는 환경적 신호(예를 들면, 온도, 동작)에 반응하는 뉴런이 포함된다; 예로는 배면근 신경절의 뉴런이 있다.

본원에서 정의된 바와 같이, "영양 인자 반응 세포"는 영양 인자가 특이적으로 결합할 수 있는 수용체를 포함하는 세포이다; 예에는 뉴런(예를 들면, 콜린성 및 감각 뉴런) 및 비뉴런성 세포(예를 들면, 단핵 세포 및 종양성 세포)가 있다.

본원에 기술된 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 연구 및 치료 분야에서, 예를 들면, 효소 활성화의 억제에 있어서 유용성이 발견되었다. 예를 들면, 연구 환경에서, 세린/트레오닌 또는 티로신 단백질 키나제(예를 들면, PKC, *trk* 티로신 키나제)의 억제가 관련 질병의 기전에 담당하는 역할의 이해를 보다 증진하기 위한 검정법 및 모델 개발에 상기 화합물을 사용할 수 있다. 치료 분야에서, 이러한 효소 활성을 억제하는 화합물은 암과 같은 질병에 관하여 이러한 효소의 해로운 결과를 억제하는데 사용될 수 있다.

하기 실시예가 입증하는 바와 같이, 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물을 이용한 효소 활성화의 억제는, 예를 들면, 다음 검정법을 이용하여 결정할 수 있다:

1. *trkA* 티로신 키나제 활성 억제 검정법;
2. 완전 세포 제제에서 NGF 자극된 *trk* 인산화의 억제;
3. 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 키나제 억제 검정법;
4. PKC 활성 억제 검정법; 및
5. PDGFR 억제 검정법.

개시된 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 포유 동물, 예를 들면 인간의 신경 계통 세포의 기능 및(또는) 생존을 증진시키는데 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 상기 화합물은 개별적으로 또는 기타 접합 피롤로카르바졸 및(또는) 인돌로카르바졸, 또는 지정 세포의 기능 및(또는) 생존에 영향을 주는 능력을 역시 입증하는 다른 유익한 분자와 함께 사용될 수 있다.

다양한 신경학적 질병은 뉴런성 세포가 사멸하고, 손상되고, 기능적으로 타협되고, 축삭 변성을 겪고, 사멸 위기에 처하는 등을 특징으로 한다. 이러한 질병들에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 운동성 뉴런 질병(예를 들면, 근위 축삭 축삭 경화증), 파킨슨병, 대뇌 혈관 질병(예를 들면, 졸중, 허혈), 헌팅턴무도병, AIDS 치매, 간질, 다발성 경화증, 당뇨병성 신경병증을 포함한 말초신경병증(예를 들면, 화학요법 관련 말초신경병증에서 DRG 뉴런에 영향을 주는 것들), 흥분성 아미노산에 의해 유발되는 질병, 및 뇌 또는 척수의 뇌진탕성 또는 치명적 손상과 관련한 질병이 포함된다.

ChAT는 신경전달자 아세틸콜린의 합성에 촉매 작용을 하고, 기능성 콜린성 뉴런에 효소적 표지로 여겨진다. 기능성 뉴런은 생존할 수도 있다. 뉴런 생존은 살아있는 뉴런에 의한 염료(예를 들면, 칼세인 AM)의 특이적 섭취 및 효소적 전환의 정량화에 의해 검정된다.

본원에 개시된 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 그 다양한 유용성 때문에 다양한 분야에서 유용성이 발견되었다. 상기 화합물은 뉴런성 세포의 생존, 기능, 식별의 생체 밖 모델의 개발이나, 또는 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물과 유사한 활성을 갖는 다른 합성 화합물의 선별에 사용될 수 있다. 상기 화합물은 연구 환경에서 기능성 반응과 관련한 분자 표적물을 조사, 정의 및 결정하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물을 특이적 세포 기능(예를 들면, 유사분열생식)과 관련하여 방사표지(radiolabelling)함으로써, 유도체가 결합하는 표적 실체를 식별하고, 분리하고, 분석을 위한 정제를 할 수 있다.

상기 화합물은, 특히 영양 반응 세포, 예를 들면 콜린성 뉴런의 영양 인자 유발 활성을 증진하는데 유용할 뿐만 아니라, 다른 뉴런성 세포형, 예를 들면 도파민 작용성 또는 글루타민산염 작용성 세포형의 생존 촉진제로도 기능할 수 있다. 성장 인자는 소량 GTP 결합 단백질 ras, rac, 및 cdc42의 단계적 하류를 신호화함으로써 뉴런의 생존을 조절할 수 있다(덴하르트(Denhardt, D.T.)의 문헌[Biochem. J., 1996, 318, 729]). 구체적으로는, ras의 활성화는 세포의 수용체 활성화된 키나제(extracellular receptor-activated kinase; ERK)의 인산화 및 활성화를 일으키고, 이는 생물학적 성장 및 분화 과정으로 연결되었다. rac/cdc42의 자극은 JNK 및 p38의 활성화, 및 스트레스, 고사, 및 염증과 관련한 반응의 증가를 일으킨다. 비록 성장 인자 반응이 주로 ERK 경로를 통하지만, 이 후과정에 영향을 주는 것은 생존 특성을 증진하는 성장 인자를 모방할 수 있는, 뉴런 생존의 다른 메커니즘을 유도할 수 있다(시아(Xia) 등의 문헌[Science, 1995, 270, 1326]). 상기 화합물은 또한 성장 인자 매개된 생존에 관계된, 하지만 또한 이와는 구별되는 메커니즘에 의해 뉴런성 및 비뉴런성 세포에 대해 생존 촉진제로서 기능할 수도 있다. 예를 들면, JNK 및 p38 MAPK 경로의 억제가 있는데, 이는 고사적 세포사 과정의 억제에 의해 생존을 유도할 수 있다.

본 화합물은 ChAT 활성 감소 또는 척수 운동성 뉴런의 사멸, 손상과 관련한 질병의 치료에 유용하고, 또한 예를 들면, 중추 및 말초 신경계, 면역계의 고사적 세포사와 관련한 질병 및 염증성 질병에 유용성이 있다.

본원에 기술한 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물은 또한 많은 암과 같이 악성 세포 증식과 관련한 질병 상태의 치료에서 유용성을 발견할 수도 있다.

화합물 (I)의 약학적으로 허용 가능한 염에는 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염, 금속 염, 암모늄 염, 유기 아민 부가 염, 및 아미노산 부가 염이 포함된다. 산 부가 염의 예로는 염산염, 황산염 및 인산염과 같은 무기산 부가 염, 및 아세트이트, 말레산염, 푸마르산염, 주석산염, 시트르산염 및 락트산염과 같은 유기산 부가 염이 있다; 금속염의 예로는 리튬염, 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염, 알루미늄염, 및 아연염이 있다; 암모늄염의 예로는 암모늄염 및 테트라메틸암모늄염이 있다; 유기 아민 부가 염의 예로는 모폴린 및 피페리딘과의 염이 있다; 아미노산 부가 염의 예로는 글리신, 페닐알라닌, 글루탐산 및 리신이 있다.

본원에 제공된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 무독성 부형제 및 담체와 혼합하여 약학 조성물로 제형할 수 있다. 그러한 조성물은, 비경구적 투여 용도로, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로; 또는 경구 투여, 특히 정제 또는 캡슐의 형태로; 또는 비강내에, 특히 분말, 비축 적가, 또는 에어로졸의 형태로; 또는 피부에, 예를 들면 경피성 패취로 제조할 수 있다.

상기 조성물은 단위 투여량 형태로 편리하게 투여할 수 있고 제약 분야에서 잘 알려진 임의의 방법, 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980]에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 비경구적 투여용 제제는 통상의 부형제로서 살균수 또는 식염수, 폴리에틸렌 글리콜 같은 폴리알킬렌 글리콜, 오일 및 식물성 물질, 수소화된 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 특히, 생체적합성, 생분해성 락타이드 중합체, 락타이드/글리콜라이드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 활성 화합물의 방출을 제어하는데 유용한 부형제가 될 수 있다. 이러한 활성 화합물에 잠재적으로 유용한 다른 비경구적 전달 시스템에는 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체 입자, 삼투압 펌프, 이식성 주입 시스템, 및 리포솜이 포함된다. 흡입 투여용 제제는 부형제로서, 예를 들면, 락토스를 함유하거

나, 또는, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 글리코콜레이트 및 디옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 비측적가 형태로 투여하는 오일성 용액, 또는 비강내에 적용하는 겔 형태일 수 있다. 비경구적 투여용 제제는 또한 입가 투여를 위한 글리코콜레이트, 직장 투여를 위한 살리실산염, 또는 질내 투여를 위한 시트르산을 포함할 수 있다. 경피 패취용 제제는 바람직하게는 친유성 현탁액이다.

본 발명의 화합물은 약학 조성물에서 단독 활성 약제로 사용할 수 있다. 다르게는, 다른 활성 성분, 예를 들면, 질병에 있어서 뉴런성 생존 또는 축삭 재생을 용이하게 하는 다른 성장 인자와 함께 사용할 수 있다.

화학식 I 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로 또는 비경구로, 예를 들면, 연고나 주사로 투여할 수 있다. 치료적 조성물중 본 발명의 화합물의 농도는 변할 수 있다. 농도는 투여할 약물의 전체 투여량, 사용하는 화합물의 화학적 특성(예를 들면, 소수성), 투여 경로, 환자의 연령, 체중 및 증상 등과 같은 요인에 좌우될 것이다. 본 발명의 화합물은 비경구적 투여의 경우 약 0.1 내지 10% w/v를 함유하는 수성 생리학적 완충액으로 제공하는 것이 전형적이다. 전형적인 투여량 범위는 하루에 체중 1 kg당 약 1 µg 내지 약 1 g이다; 바람직한 투여량 범위는 하루에 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg이고, 바람직하게는 하루에 한번 내지 네번으로 나누어 약 0.1 내지 20 mg/kg이다. 투여하는 약물의 바람직한 양은 질병의 형태와 진행 정도, 특정 환자의 전체적인 건강 상태, 선택한 화합물의 상대적 생물학적 유효성, 및 화합물 부형제의 제형, 및 그 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 가능성이 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 활성 및 투여 목적에 따라 단독으로, 또는 다양한 약학 조성물의 형태로 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 활성 성분으로서 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염과 약학적으로 허용 가능한 담체를 균일하게 혼합함으로써 제조할 수 있다. 담체는 투여에 적합한 조성물의 형태에 따라 넓은 범위의 형태를 가질 수 있다. 그러한 약학 조성물은 경구 또는 비경구 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제조하는 것이 바람직하다. 비경구 투여용 형태에는 연고 및 주사가 포함된다.

정제는 락토스, 글루코스, 수크로스, 만니톨 및 메틸 셀룰로오스 같은 부형제, 전분, 알진산나트륨, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 및 결정성 셀룰로오스 같은 붕해제, 스테아르산마그네슘 및 활석 같은 윤활제, 젤라틴, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스 같은 결합제, 수크로스 지방산 에스테르 및 소르비톨 지방산 에스테르 같은 계면활성제 등을 통상의 방식으로 이용하여 제조할 수 있다. 각각의 정제는 15-300 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 바람직하다.

과립은 락토스 및 수크로스 같은 부형제, 전분 같은 붕해제, 젤라틴 같은 결합제 등을 통상의 방식으로 이용하여 제조할 수 있다. 분말은 락토스 및 만니톨 같은 부형제 등을 통상의 방식으로 이용하여 제조할 수 있다. 캡슐은 젤라틴, 물, 수크로스, 아라비아 고무, 소르비톨, 글리세린, 결정성 셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 활석 등을 통상의 방식으로 사용하여 제조할 수 있다. 각각의 캡슐은 15-300 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 바람직하다.

시럽 제제는 수크로스 같은 당, 물, 에탄올 등을 통상의 방식으로 사용하여 제조할 수 있다.

연고는 바셀린, 액체 파라핀, 라놀린 및 마크로졸 같은 연고 기재, 라우릴라트산나트륨, 염화벤즈알코늄, 소르비탄 모노-지방산 에스테르, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 아라비아 고무 등과 같은 유화제 등을 통상의 방식으로 사용하여 제조할 수 있다.

주사 제제는 물, 생리 식염수, 식물성 오일(예를 들면, 올리브유 및 피넛유), 올레산에틸 및 프로필렌 글리콜 같은 용매, 벤조산나트륨, 살리실산나트륨 및 우레탄 같은 용해제, 염화나트륨 및 글루코스 같은 등장제, 페놀, 크레졸, p-히드록시벤조 에스테르 및 클로로부탄올 같은 방부제, 아스코르브산 및 파이로설파이트 같은 산화방지제 등을 통상의 방식으로 사용하여 제조할 수 있다.

본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 상세히 설명하며, 이는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 이 실시예들은 개시 범위를 제한하기 위한 것이 아니며, 그렇게 해석되지도 않는다.

실시예

실시예 1

trkA 티로신 키나제 활성의 억제

선택된 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물에 대하여 그의 바칼로바이러스-발현된 인체 trkA 세포질 영역의 키아나제 활성 억제 능력에 대해 전기한 바 있는 ELISA에 기초한 분석(안젤리스(Angeles) 등의 문헌[Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996])을 이용하여 시험하였다. 시험을 간단히 언급하면, 96-웰 미량역가판(microtiter plate)에 기질 용액(재조합 인간 포스포리파아제 C- γ 1/글루타치온 S-트랜스페라제 융합 단백질(로틴(Rotin) 등의 문헌[EMBO J., 11: 559-567, 1992]))을 코팅하였다. 헤페스(Hepes) 50mM, pH 7.4, ATP 40 μ M, MnCl₂ 10mM, 0.1% BSA, 2% DMSO 및 다양한 농도의 억제제를 함유하는 분석 혼합물 100 μ l 중에서 억제 연구를 행하였다. trkA 키나제를 가하여 반응을 개시하였고 37 $^{\circ}$ C에서 15분간 진행시켰다. 이어서 포스포티로신에 대한 항체(UBI)를 가한 다음, 이차 효소-접합 항체, 알칼리 포스파타제-표지된 염소 항-마우스 IgG (Bio-Rad)를 가하였다. 결합한 효소의 활성을 증폭된 검출계(Gibco-BRL)를 이용하여 측정하였다. 억제 데이터를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 에서 S상 투여-반응(가변 기울기) 식을 이용하여 분석하였다. 키나제 활성의 50% 억제를 초래하는 농도를 "IC₅₀"이라 한다. 결과를 표2에 요약하였다.

[표 2]
trkA 키나제 활성에 대한 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물의 억제 효과

화합물 번호	trkA (300nM에서 억제%) IC ₅₀ , nM
11-1	13
11-2	(20)
11-3	9
11-4a	76
11-4b	16
11-5	72
11-6	6
11-7a	11
11-7b	5
11-8	254
11-9	(34)
11-10	(17)
11-11	121
11-12	17
11-14a	14
11-14b	242

실시예 2

완전 세포 제제에서 NGF-자극된 trk 인산화의 억제

선택된 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물에 의한 trk의 NGF-자극 인산화의 억제를 전기한 절차(미국특허 제5,516,771호 참조)를 하기와 같은 변형한 절차를 이용하여 행하였다. trkA로 형질 감염된 NIH3T3 세포를 100mm 접시에서 배양하였다. 융합하(subconfluent) 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 1시간동안 혈청이 없는 0.05% BSA-DMEM 함유 화합물(100nM 및 1 μ M) 또는 DMSO (대조물에 가해짐)로 배지를 교환함에 의해 혈청을 절식시켰다. 이어서 NGF(Harlan/Bioproducts for Science)를 10ng/ml의 농도로 5분간 세포에 가하였다. 세제 및 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액에 세포를 용해시켰다. BCA 방법을 사용하여 맑아진 세포 용해액을 정규화하여 단백질로 만들고 항-trk 항체로 면역침전시켰다. trk의 카복시 말단에서 14개의 아미노산에 대응하는 펩티드에 대한 다클론성 항-trk 항체를 제조하였다(마틴-잔카(Martin-Zanca) 등의 문헌[Mol. Cell. Biol. 9: 24-33, 1989]). 면역 복합체를 단백질 A 세파로스 비드(bead)(Sigma Chem. Co., St. Lois, MO) 상에 모으고, SDS 폴리악릴아미드 겔 전기연동(SDS-PAGE)으로 분리하고, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 (PVDF) 막으로 옮겼다. 상기 막을 항-포스포티로신 항체(UBI)로 면역 블로팅(immonoblotted) 시킨 다음, 서양 고추냉이 페록시다제 접합 염소 항-마우스 IgG(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)와 함께 배양하였다. ECL(Amersham

Lite Science, Inc., Arlington Heights, IL)을 이용하여 인산화 단백질을 가시화하였다. trk 단백질 대역의 영역을 측정하고 NGF-자극 대조구와 비교하였다. trk 단백질 대역에서의 퍼센트 감소를 기준으로, 억제 평점 시스템은 다음과 같다: 0 = 감소 없음; 1 = 1 - 25%; 2 = 26 - 49%; 3 = 50 - 75%; 4 = 76 - 100%. 결과를 하기 표 3에 나타낸다.

[표 3]

NIH3T3 세포에서 NGF-자극 trkA 인산화에 대한 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물의 효과

화합물 번호	억제 점수	
	100nM 에서	1000nM 에서
11-1	3	4
11-3	1	4
11-4b	0	2
11-6	4	4
11-7a	3	4
11-7b	3	4

실시예 3

혈관 내피 성장 인자 수용체 키아나제 활성의 억제

가교 인데노피롤로카르바졸 화합물에 대해 바칼로바이러스-발현 VEGF 수용체(인간 flk-1, KDR, VEGFR2) 키나제 영역의 키나제 활성에 대하여, 그의 억제 효과를 전기한 바 있는 trkA 키나제 ELISA 분석을 위해 기술된 절차를 따라 시험하였다. 헤페스 50mM, pH 7.4, ATP 40µM, MnCl₂ 10mM, BSA 0.1%, DMSO 2% 및 다양한 농도의 억제제로 이루어진 키나제 반응 혼합물을 PLC-γ/GST-코팅 평판으로 옮겼다. VEGFR 키나제를 가하고 반응을 37°C에서 15분간 진행시켰다. 항-포스포티로신 항체(UBI)를 가하여 인산화 생성물을 검출하였다. 이차 효소-접합 항체를 전달하여 항체-인산화 PLC-γ/GST 복합체를 포획하였다. 결합 효소의 활성을 증폭된 검출계(Gibco-BRL)를 통하여 측정하였다. 그래프패드 프리즘에서 S상 투여-반응(가변 기울기)식을 이용하여 억제 데이터를 분석하였다. 결과를 표 4에 요약한다.

[표 4]

VEGF 수용체 키나제 활성에 대한 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물의 억제 효과

화합물 번호	VEGFR 키나제 (300nM 에서 억제%) IC ₅₀ , nM
11-1	30
11-1b	67
11-2	> 10,000
11-3	71
11-4a	17
11-4b	184
11-5	398
11-6	9
11-7a	87
11-7b	260
11-8	26
11-9	318
11-10	601
11-11	205
11-12	20

11-13	8
11-14a	32
11-14b	538
11-15	25
11-16a	43
11-16b	57

실시예 4

단백질 키나제 C 활성의 억제

피트(Pitt, A. M.) 및 리(Lee, C.)의 문헌[J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996]에 기술된 밀리포어(millipore) 멀티스크린 TCA "평판내(in-plate)" 분석을 이용하여 단백질 키나제 C 활성을 측정하였다. 96-웰 멀티스크린-DP 평판(millipore)에서 분석을 행하였다. 각각의 40ml 분석 혼합물은 헤페스 20mM, pH 7.4, MgCl₂ 10mM, EGTA 2.5mM, CaCl₂ 2.5mM, 포스파티딜 세린 80mg/ml, 디올레인 3.2mg/ml, 히스톤 H-1 (Fluka) 200mg/ml, [γ -³²P]ATP 5mM, 단백질 키나제 C (UBI: a, b, g의 혼합된 동위효소) 1.5ng, 0.1% BSA, 2% DMSO 및 가교 용합 피롤로카르바졸 시험화합물을 함유한다. 반응을 37℃에서 10분간 진행시킨 다음, 빙냉된 50% 트리클로로아세트산을 가하여 급냉시켰다. 4℃에서 30분간 평판을 평형을 유지한 다음 빙냉 25% TCA로 세척하였다. 신틸레이션 각테일을 평판에 가하고 Wallac MicroBeta 1450 PLUS 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사능을 측정하였다. 그래프패드 프리즘에서 S상 투여-반응 (가변 기울기) 식에 데이터를 적용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. 결과를 하기 표 5에 요약한다.

[표 5]

단백질 키나제 C 활성에 대한 가교 인데노피롤로카르바졸 화합물의 억제 효과

화합물 번호	PKC (1 μ M에서 억제%) IC ₅₀ , nM
11-1	1300
11-2	(-9)
11-3	(23)
11-4a	(18)
11-4b	(28)
11-5	(37)
11-6	221
11-7a	696
11-7b	568
11-8	1078
11-9	(5)
11-10	(5)
11-11	(19)
11-12	518
11-13	576
11-14a	126
11-14b	1239
11-15	(02)
11-16a	46

실시예 5

혈소판 유도 성장 인자 수용체 키나제 활성의 억제

가교 인데노피롤로카르바졸 화합물에 대하여, 상기 trkA 키나제 ELISA를 이용하여 바큇로바이러스 발현 PDGFβ수용체 키나제 영역의 키나제 활성에 대한 그의 억제 효과를 시험하였다. 기질 (PLC-γ/GST)-코팅 96-웰 미량역가판에서 분석을 행하였다. 각각의 100 μl 분석 혼합물은 헤페스 50mM, pH 7.4, ATP 20μM, MgCl₂ 10mM, 0.1% BSA, 2% DMSO 및 다양한 농도의 억제제를 함유한다. 예비 인산화 재조합 인간 효소(10 ng/ml PDGFRβ)를 가하여 반응을 개시하고 37°C에서 15분간 진행시켰다. 사용 전에 4°C에서 1시간동안, ATP 20μM 및 MgCl₂ 10mM을 함유하는 완충액에서 키나제를 배양하여 예비 인산화 효소를 준비하였다. 서양 고추냉이 페록시다제(HRP)-접합 항-포스포티로신 항체(UBI)를 가하여 인산화 생성물을 검출하였다. 그 후 3,3'-5,5'-테트라메틸벤지딘 및 과산화수소를 함유하는 HRP 기질 용액을 가하고 평판을 실온에서 10분간 배양하였다. 반응을 산으로 급냉시키고 Microplate Bio-kinetics Reader(Bio-Tek Instrument EL 312e)를 이용하여 450nm에서 흡광도를 관독하였다. 그래프패드 프리즘에서 S상 투여-반응 (가변 기울기) 식을 이용하여 억제 데이터를 분석하였다. 결과를 하기 표 6에 요약한다.

[표 6]
가교 인데노피롤로카르바졸 화합물의 PDGFR 억제 효과

화합물 번호	PDGFR (1 μM에서 억제%) IC ₅₀ , nM
II-1	1383
II-2	(7)
II-3	(28)
II-4a	(0)
II-4b	(17)
II-5	1076
II-6	96
II-7a	(36)
II-7b	(34)
II-8	(15)
II-9	(24)
II-10	(23)
II-11	(15)
II-12	125
II-13	1229
II-14a	81
II-14b	1406

실시예 6

척수 ChAT 활성의 개선

상기한 바와 같이 ChAT는 기능성 콜린성 뉴론에 대한 특이적 생화학 표지이다. 콜린성 뉴론은 해마 형성체, 후각핵, 각간핵, 피질, 편도체 및 시상의 부분들 안으로의 주된 콜린작용성 전달을 나타낸다. 척수에서, 운동뉴론은 ChAT(펠프스(Phelps) 등의 문헌[J. Comp. Neurol. 273: 459-472 (1998)])를 함유하는 콜린성 뉴론이다. 콜린성 뉴론의 생존 및(또는) 기능에 대한 뉴트로핀(예; NGF 또는 NT-3)의 효과 연구에 ChAT 활성이 이용된 바 있다. ChAT 분석은 또한 콜린성 뉴론내의 ChAT 농도 조절의 지표로 이용된다.

[표 8]

화합물 번호	A ₁ A ₂	B ₁ B ₂	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Z	m
II-1	H, H	O	H	H	H	H	결합	1
II-1b	H, H	O	H	H	H	H	결합	1
II-2	H, H	O	Et	H	H	H	결합	1
II-3	H, H	O	H	H	H	Me	결합	1
II-4a	H, H	O	H	H	H	Me	결합	2
II-4b	H, H	O	H	H	H	Me	결합	2
II-5	H, H	O	H	3-Br	H	Me	결합	1
II-6	H, H	O	H	H	10-OMe	H	결합	1
II-7a	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-7b	H, H	O	H	H	H	Me	O	1
II-8	O	H, H	H	H	H	H	결합	1
II-9	H, H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	결합	1
II-10	O	O	OH	H	H	H	결합	1
II-11	H, H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	결합	1
II-12	H, H	O	H	H	H	CH ₂ -OH	결합	1
II-13	H, H	O	H	H	9-OMe	H	결합	1
II-14a	H, H	O	H	H	H	H	결합	1
II-14b	H, H	O	H	H	H	H	결합	1
II-15	H, H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	결합	1
II-16a	H, H	O	H	H	H	H	O	1
II-16b	H, H	O	H	H	H	H	O	1

합성 방법 및 실시예의 전반적 설명

본 발명의 가교 인데노피롤로카르바졸을 제조하기 위해 이용된 일반적 합성 경로는 도 1 및 2에 나타낸다. 그 전문을 참고로 본 명세서에 인용한 미국특허 제5,705,511호에서 기술한 바 대로 인데노피롤로카르바졸 (II)/(VIII)의 합성을 위한 일반적 절차를 행할 수 있다. R¹이 H인 경우, 인데노피롤로카르바졸 (II)/(VIII)의 락탐 질소를 적절한 보호기로 보호하여 (IV)/(IX)이 되게 한다. 보호된 화합물을 무수 유기 용매중의 적절한 염기로 처리하면, 카르보 음이온으로 추정되는 검붉은 용액이 생성된다. 카르보 음이온과 이관능성 시약 (V)의 반응은 (V)의 C=Y 결합에 친전자적 첨가를 유발하여 초기 중간체 (VI)/(X)로 되게 한다. 술폰산 또는 루이스산(예; 보론 트리플루오라이드 에테레이트)중 어느 하나로 중간체 (VI)(X) 및(또는) (VII)/(XI)를 처리하면 가교 인데노피롤로카르바졸 (I)/(II)를 얻는다.

산 또는 염기 촉매된 방법으로 락탐 질소 보호 전략(도 3 및 4에 도시)을 행할 수 있다. 수지-결합 시약으로 인데노피롤로카르바졸 (II)/(VIII)을 폴리스티렌-기재, 링크(Rink) 산 수지(XII)(도 3)와 같은 고분자 지지체에 고정시켜 (XIII)를 제공하면서, 산-촉매 반응을 행할 수 있다. 별법으로는, 화합물(XIV)(도 4)를 수득하기 위해 가용성 시약으로 산-촉매 반응을 행할 수 있다. 실릴-보호된 화합물(XV)를 염기 촉매하에 생산한다(도 4).

도 5는 중간체 (V)를 제조하는 몇가지 방법을 나타낸다. 절차 (a)는 다양한 아세탈 (XVI)을 (XVII, Z = 결합)로 변형시키는 것을 나타낸다. 예를 들면, 에스테르-아세탈/케탈 (XVI, D = COOR)은 대응 알코올로 완전히 환원되고 이어서 산화되어 (예; 스웬(Swern) 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 산화) 알데히드-아세탈/케탈 (XVII, R⁸ = H)가 된다. 별법으로는, 에스테르-아세탈/케탈 (XVI, D = COOR)은 DIBAL로 부분적으로 환원되어 알데히드(XVII, R⁸ = H)를 직접 제공한다. 유사하게, DIBAL로의 니트릴-아세탈 (XVI, D = CN)의 환원은 알데히드 (XVII, R⁸ = H)를 제공한다. 그리나르 시약을 바인레브(Weinreb) 아마이드-아세탈/케탈 (XVI, D = CON(OMe)Me)에 가함에 의해 케토-아세탈/케탈을 제조한다.

또한, 절차 (b)에 약술한 2단계 절차에 의해 중간체 (XVII, Z = 결합)를 수득할 수 있다. 유기금속 시약 (XIX)을 아세탈/케탈 (XVIII)에 가하면 알켄(XX)을 얻는데, 이는 오존첨가분해시 이어지는 환원 처리에 의해 케토-아세탈/케탈 (XVII)를 제

공한다. 2단계 절차에 의한 중간체 (XVII, Z = 이종원자)의 제조를 절차 (c)에서 약술한다. 아세탈 (XXII)과 알켄 (XXI)의 커플링에 이어서 생성된 알켄의 오존첨가분해(환원적 처리와 함께)는 케토-아세탈/케탈 (XVII)를 제공한다. 별법으로는, 중간체 (XVII, Z = 이종원자)를 절차 (d)에서 약술한 2단계 절차로 제조한다. 화합물 (XXIV)과 아세탈/케탈 (XVIII)의 반응은 (XXV)를 제공하는데, 이는 절차 (a)에서 기술한 방법에 의해 케토-아세탈/케탈 (XVII)로 변형된다. 케토-아세탈/케탈 (XVII)과 히드록실아민, 히드라진, N-알킬-N-알콕시아민 및 아민과의 축합은 친전자성 C=N 관능기를 지닌 중간체 (XXVI)를 제공한다.

수지-결합 인데노피롤로카르바졸 (XIII) (도 6, 방법 A)을 염기인 과량의 그리냐르 시약으로 처리하면, 카르보 음이온의 검붉은 용액이 생성된다. 이어서 (V)와의 반응은 C=Y 기에 대한 친전자적 첨가로부터 유도된 생성물을 만든다. 수성 후처리, 및 수지로부터 희석산(염화메틸렌 중의 1% TFA)으로의 생성물(들) 분리는 화합물(들) (XXVII) 및(또는) (XXVIII)의 분리를 유발한다. 중간체(들) (XXVII) 및(또는) (XXVIII)를 술폰산 또는 루이스산(예; 보론 트리플루오라이드 에테레이트)으로 처리하면 가교 인데노피롤로카르바졸 (II)를 얻는다.

유사한 전략을 가용성 락탐 보호된 중간체(예; (XV)(도 7, 방법 B))의 반응에 이용한다. 그러나, 이 경우 염기로서 그리냐르 시약 대신에 피리딘 중의 트리톤 B를 중간체(XV)에 처리한다. 중간체(들) (XXIX) 및(또는) (XXX)를 온전한 락탐 보호기로 분리할 수 있는데, 크로마토그래피로의 정제가 용이하다. 방법 A (도 6)에서 루이스산(예; 보론 트리플루오라이드 에테레이트)으로의 처리는 가교 인데노피롤로카르바졸 (II) ($R^1 = H$)를 제공한다.

본 명세서에 그 전문을 참고로 인용하고 있는 미국특허 제5,705,511호 및 4,923,986호에서 기술한 대로 기 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 를 도입할 수 있다. 아니면 R^3 치환기를 도 8에 도시한 바와 같이, 가교 인데노피롤로카르바졸의 합성 후 도입할 수 있다. B 고리의 3위치를 NBS로 브롬화하면 화합물 (XXXI)를 얻는다. 이어서 팔라듐-촉매 스틸레(Stille), 스즈끼(Suzuki), 헥크(Heck), 쿠마다(Kumada) 또는 카스트로-스테프스(Castro-Stephens) 반응을 이용하여 탄소 단편을 도입하여 (XXXII), (XXXIII) 형태 등의 화합물을 얻는다. 또한, 화합물 (XXXI)는 부흐발트(Buchwald)의 팔라듐 촉매 아민화 화학반응을 이용하여 브롬기가 이종원자(예; 아민-기재 기)로 치환되는 화합물들을 제공할 수 있다.

산화 방법에 의해, 도 9에 도시한 바와 같이, 화합물 (XXXIV)에서 산소 결합 기를 E 고리의 인텐 탄소에 도입할 수 있다. 이러한 방법은 또한 락탐 (A 고리)의 메틸렌기의 산화를 유발하여 도시한 바와 같은 이미드 유도체를 제공한다.

실시예 7

링크 (Rink) 수지-결합 중간체의 제조: (XIII-A), (XIII-B) 및 (XIII-C), (도 3)

실시예 7-A

상부의 기계적 교반기 및 딘-스탁(Dean-Stark) 트랩을 갖춘 3구 환저 플라스크에 링크 산 수지 XII (10.00g, 0.64mmol/g), 1-메틸-2-피롤리딘 (80ml), 벤젠 (350mL), VIII-A [$A^1, A^2 = H_2, B^1, B^2 = O, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$] (3.00g) 및 p-톨루엔술폰산 (1.00g)을 연속적으로 채웠다. 반응 혼합물을 가운하여 20시간 동안 환류시킨 다음 여과하였다. 수지를 THF ($5 \times 175mL$)로 세척하고 여액을 모아두었다. 이어서 수지를 DMSO ($4 \times 100mL$), $NaHCO_3$ 2% 수용액($4 \times 100mL$), 물($4 \times 100mL$), DMSO ($2 \times 100mL$), THF ($4 \times 100mL$) 및 에틸 아세테이트 ($4 \times 100mL$)로 연속하여 세척하였다. 수지를 진공하에 건조시켜 (24시간) 수지 결합 VIII-A (XIII-A) 11.70g (0.47mmol/g)을 수득하였다.

THF 세척 원액을 증발시키고, 잔류물을 물 (750mL)로 희석시킨 다음 생성된 침전물을 여과하고 물, $NaHCO_3$ 2% 수용액 ($4 \times 100mL$), 및 물 ($4 \times 100mL$)로 연속하여 세척하였다. 진공 건조후, VIII-A (1.28g)을 회수하였다.

실시예 7-B

유사한 방법으로, VIII-B [$A^1, A^2 = O, B^1, B^2 = H_2, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$] (0.5g)를 링크 산 수지 XII (1.52g)과 커플링 시켜 수지 결합 화합물 VIII-B (XIII-B) 1.58g을 수득하였다.

실시예 7-C

유사한 방법으로, VIII-C [$A^1, A^2 = H_2, B^1, B^2 = O, R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = 10-OMe$] (1.02g)를 링크 산 수지 XII (3.12g)과 커플링 시켜 수지 결합 화합물 VIII-C (XIII-C) 3.70g (0.46mmol/g)을 수득하였고 화합물 VIII-C 0.44g을 회수하였다.

실시예 8

화합물 (II-1), (II-2), (II-3), (II-4a), (II-4b), (II-6) 및 (II-8)의 제조 [방법 A, 도 6]

실시예 8-A

THF (24mL) 중의 (XIII-A) (1.25g)의 현탁액에, 1.0M EtMgBr 용액(THF중 6.25mL)을 가하고 1시간 동안 교반시킨 후 HMPA (5.0mL)를 가했다. 10분간 교반 후, 디에톡시부티랄데히드 (3.0g) (파쿠에테(Paquette, L.A.), 바흐하우스 (Backhaus, D.), 브라운(Braum, R.), 언더리너(Underiner, T.L.) 및 폭스(Fuchs, K.)의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71]의 절차에 따라 제조)을 가하고 20시간 동안 교반하였다. 반응을 10% NH_4Cl 수용액 (5mL)로 급냉시킨 다음 여과하였다. 수지를 10% 수성 NH_4Cl ($3 \times 10mL$), 물 ($3 \times 10mL$), THF ($3 \times 10mL$), DMF ($3 \times 10mL$), 물 ($3 \times 10mL$), THF ($3 \times 10mL$) 및 에테르 ($3 \times 10mL$)로 연속하여 세척하였다. 수지를 진공 건조시키고 염화메틸렌 (15mL)에 용해시킨 다음 트리플루오로아세트산 (0.15mL)로 처리하였다. 1시간 동안 교반 후, 반응액을 여과하고 여액을 증발시켰다. 생성된 잔류물을 염화메틸렌 (20mL)에 넣고 피리디늄 토실레이트 (50mg)으로 처리한 다음 생성 용액을 4시간 동안 교반하였다. 이 때 반응액을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 조제 HPLC (Zorbax RX-8, $4 \times 25cm$, 60% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산으로 용리)로 잔류물을 정제하였다. 적절한 분획들을 $NaHCO_3$ 로 중화하고 염화메틸렌($3 \times 50mL$)으로 추출하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 백색 분말인 화합물 II-1 70.2mg을 수득하였는데 그 특성은 다음과 같다:

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ
 171.8, 143.3, 142.4, 141.4, 140.1, 140.0, 136.6, 129.2,
 127.9, 127.4, 127.1, 126.8, 124.1 (2C), 122.7, 121.6, 121.5,
 118.3, 112.1, 88.1, 79.2, 56.6, 45.6, 33.4, 24.8; 1H NMR
 (DMSO- d_6) δ 9.21 (d, $J = 7.5$, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, J
 = 7.7, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.71 (d, $J = 7.3$, 1H),
 7.49 (dd, $J = 7.9$, 7.4, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.5$, 7.4, 1H),
 7.36 - 7.27 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.63 - 5.58 (m,
 1H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 3.3$, 1H), 2.23 - 2.14 (m,
 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 0.96- 0.88 (m, 1H), 0.60 - 0.57
 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 379, 실험치 379.

하기 특성을 갖는 화합물 II-2 (0.5mg) 도 또한 이 반응 생성물의 조제 HPLC에 의해 분리되었다:

1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.17 (d, $J =$
 8.1, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.85 (d, $J =$
 6.8, 1H), 7.57 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9$, 7.4,
 1H), 7.44 - 7.26 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.43 - 5.33
 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m,
 1H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 0.96- 0.88 (m, 1H), 0.60 - 0.57
 (m, 1H), 0.29 (t, $J = 7.0$, 3H); MS m/z (M+H) 이론치 407, 실험치
 407.

실시예 8-B

화합물 II-1에 대하여 상기한 바와 같이, 유사한 방법으로, 수지 (XIII-A) (70.3mg)를 1,1-디에톡시-2-펜타논 (0.75mL) (스보린(Sworin, M.) 및 노이만(Neuman, W. L.)의 문헌[J. Org. Chem. 1988, 53, 4894-6]의 절차에 따라 제조)으로 처리하여 화합물 II-3 (3.5mg)을 수득하고 이를 조제 HPLC(실리카겔, 50% EtOAc/톨루엔으로 용리)로 분리하였으며 특성은 다음과 같다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.42 (d, J = 8.2, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.4, 1H), 7.79 (d, J = 8.3, 1H), 7.71 (d, J = 7.1), 7.50 - 7.20 (m, 4H), 6.81 (d, J = 5.9, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.25 - 1.00 (m, 1H), 0.35 - 0.15 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 393, 실험치 393.

실시예 8-C

유사한 방법으로, (XIII-A) (74.3mg)을 1,1-디에톡시-2-헥사논 (0.75mL) (브레너(Brenner, J. E.)의 문헌[J. Org. Chem. 1961, 26, 22-7]의 절차에 따라 제조)으로 처리하여 화합물 II-4a (2.10mg) 및 화합물 II-4b (1.06mg)를 수득하고 각각을 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 4 \times 25cm, 60% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산으로 용리)로 분리하였다. 화합물 II-4a는 하기 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.30 (d, J = 8.3, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2, 1H), 7.65 (d, J = 8.5, 1H), 7.59 (d, J = 7.5), 7.48 (dd, J = 7.8, 7.2, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 3H), 6.31 (dd, J = 5.9, 5.5, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 0.88 (s, 3H) 용매 피크하에 손실된 다른 지방족 시그널; MS m/z (M+H) 이론치 407, 실험치 407. 화합물 II-4b는 하기의 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.43 (d, J = 8.1, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.3, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.0, 6.4, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 8.1, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 1.95 (s, 3H) 용매 피크하에 손실된 다른 지방족 시그널; MS m/z (M+H) 이론치 407, 실험치 407.

실시예 8-D

유사한 방법으로, (XIII-C) (1.00g)을 디에톡시부티르알데히드 (3.65g)으로 처리하여 화합물 II-6 (87.8mg)을 수득하고 이를 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 2.5 \times 25cm, 65% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산)로 분리하였는데 하기 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.09 (d, J = 8.6, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.4, 1H), 7.84 (d, J = 8.3, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 7.0, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.0, 7.0, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 1.9, 1H), 6.83 (d, J = 6.0, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.48 (d, J = 3.9, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 0.96 - 0.75 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 1H); MS m/z (M+Na) 이론치 431, 실험치 431.

실시예 8-E

유사한 방법으로, 수지 (XIII-B) (153.2mg)을 디에톡시부티르알데히드 (1.5mL)으로 처리하여 화합물 II-8 (3.6mg)을 수득하고 이를 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 2.5 × 25cm, 65% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산)로 분리하였는데 하기 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J = 7.9, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.81
7.73 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 7.6, 7.5,
1H), 6.85 (d, J = 6.2, 1H), 5.63 - 5.59 (m, 1H), 4.86 (s,
2H), 4.61 (d, J = 3.6, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m,
1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.61 - 0.56
(m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 379, 실험치 379.

실시예 9

화합물 II-7a 및 화합물 II-7b의 제조 (방법 A, 도 6)

실시예 9-A

(1,1-디에톡시에톡시)아세톤의 제조

THF (150mL)중의 NaH (2.68g, 60%)의 찬(0℃) 현탁액에 THF (20mL) 중의 1,1-디에톡시에탄올(지클(Zirkle, C. L.) 등의 문헌[J. Org. Chem. 1961, 26, 395-407]의 절차에 따라 제조) (9.00g)의 용액을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 후 메트알릴 클로라이드 (8.0mL)를 가했다. 반응 혼합물을 밤새도록 가열환류시키고, 냉각한 다음 셀라이트 플러그를 통하여 여과시켰다. 회전식 증발기로 용매를 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20% 에테르/헥산)로 정제하여 1,1-디에톡시에틸 메트알릴 에테르 (11.5g, 90%)를 수득하였다. EtOAc (80mL) 중의 이 에테르 (6.00g)의 냉각(-30℃) 용액에 대해 출발 물질이 TLC에 의해 전혀 검출되지 않을 때까지(1시간) 오존첨가분해를 행하였다. 이 때, 반응액을 산소로 씻어내고, Pd(OH)₂ (150mg)으로 처리한 다음 수소 분위기하에서 밤새도록 교반시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 회전식 증발기로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (4.53g, 82%)을 수득하였다.

실시예 9-B

방법 A(도 6)에 따라, 수지 (XIII-A) (230.2 mg)를 EtMgBr (1.25mL)로 처리하고 이어서 (1,1-디에톡시에톡시)아세톤 (실시예 8-A) (1.2mL)로 처리하였다. 후처리 및 수지로부터 분리 후, 조 반응 생성 혼합물의 일부 (10.5mg)를 염화메틸렌 (20mL)에 넣고 BF₃ 에테레이트 (20μl)로 처리하였다. 2.5시간 동안 교반 후 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척한 후 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 제거 후, 생성된 잔류물을 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 4 × 25cm, 65% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하여 화합물 II-7a (2.34mg) 및 화합물 II-7b (1.34mg)을 수득하였다. 화합물 (II-7a)는 하기 특성을 가졌다:

¹H NMR
(CDCl₃) δ 9.35 - 9.20 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.6, 1H), 7.62
(d, J = 7.0, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7,
7.5, 1H), 7.40 (d, J = 8.1, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 6.22
(s, 1H), 5.20 - 4.85 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.67 (d, J =
12.7, 1H) 3.52 (d, J = 11.8, 1H), 3.40 (d, J = 12.7, 1H),
3.38 (d, J = 11.8, 1H), 1.91 (s, 3H); MS m/z (M+H) 이론치
409, 실험치 409.

화합물 II-7b는 하기 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.58 - 9.22 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.1$, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.10 - 4.80 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 13.5$, 1H), 4.38 (dd, $J = 13.5$, 5.3, 1H), 4.21 (d, $J = 13.1$, 1H), 3.82 (d, $J = 13.2$, 1H), 1.13 (s, 3H); MS m/z (M+H) 실험치 409, 이론치 409.

실시예 10

화합물 II-5의 제조(도 8)

THF (2mL) 중의 화합물 II-1 (8.1mg)의 용액에 NBS (4.6mg)을 가하고 밤새도록 교반시켰다. 추가의 NBS (4.5mg)을 가하고 2.5시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고 여액을 회전식 증발기로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(C-18, 65% MeCN/ 물 w/ 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 적절한 분획들을 NaHCO_3 로 중화하고 염화메틸렌 ($3 \times 20\text{mL}$)로 추출한 다음 MgSO_4 상에서 건조하였다. 여과 및 용매 증발 후, 백색 분말인 화합물 II-5 (5.1mg)을 수득하였는데 하기 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.72 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.5$, 7.3, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.3$, 7.2, 1H), 6.86 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 3.1$, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 1H), 0.62 - 0.50 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 457/9 (1:1), 실험치 457/9 (1:1).

실시예 11

중간체 XV의 제조 (도 4)

DMF (25mL) 중의 VIII-A [$A^1, A^2 = \text{H}_2$, $B^1, B^2 = \text{O}$, $R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$] (1.05g)의 용액에 트리에틸아민 (0.75mL) 및 *t*-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBS-Cl) (0.65g)를 가하였다. 3시간 동안 교반 후, 포화 NaHCO_3 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 생성된 잔류물을 에테르와 함께 연마하여 화합물 XV (848mg)을 얻었다. 세척액을 증발시켜 잔류물을 남기고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카, 1% EtOAc/ CH_2Cl_2)로 정제하여 하기의 분광 특성을 갖는 추가의 생성물 (502mg, 합한 수율 94%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.7$, 7.6, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7$, 7.6, 1H), 7.32 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.6$, 7.3, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.46 (s, 6H); MS m/z (M+H) 이론치 425, 실험치 425.

실시예 12

방법 B를 통한 화합물 II-1의 제조 (도 7)

피리딘 (10mL)에 메탄올 (10mL) 중의 트리톤 B 40% 용액을 용해시켜 피리딘 중의 트리톤 B (0.45M) 용액을 제조하였다. 용매를 감압(20mm Hg)하에 제거하여 최종 부피 ~8 mL로 만들었다. 잔류물을 피리딘으로 50mL 까지 희석시키고 여

과한 다음 질소하에 저장하였다. 피리딘 (2.0mL) 중의 XV (20.3mg)의 용액을 아르곤으로 씻어내고 트리톤 B 300 μ l (피리딘 중 0.45M) 및 디에톡시부티르알데히드 (50 μ l)로 처리하였다. 2시간 동안 교반 후, EtOAc로 추출하고, 1N HCl 수용액 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 부가물을 CH₂Cl₂ (10mL)에 넣고 BF₃ 에테레이트 (10 μ l)로 처리하였다. 2.0시간 동안 교반 후, 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기로 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 2.5 \times 25cm, 65% MeCN/물 w/ 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 적절한 분획물을 NaHCO₃ 로 중화하고 염화메틸렌 (3 \times 20mL)으로 추출한 다음 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, II-1 (11.8mg, 수율 65%)를 수득하였는데, 그의 ¹H NMR 및 MS 스펙트럼 및 HPLC 보유 시간은 실시예 8-A에서 기술한 방법 A에 의해 제조되고 분리된 물질과 동일하였다.

실시예 13

화합물 II-9의 제조 (도 8)

1-프로판올 (4.0mL) 중의 브로모 화합물 II-5 (6.2mg)의 현탁액에 3-아미노페닐붕산 (3.8mg)을 가하였다. 0.25시간 동안 교반 후, Pd(OAc)₂ (2.0mg), Ph₃P (4.8mg), Na₂CO₃ (2.8mg) 및 물 (2.0mL)을 연속적으로 가하였다. 혼합물을 0.75 시간 동안 가열환류시키고, 냉각하고, CH₂Cl₂ 로 추출한 다음 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 용매를 회전식 증발기로 제거하여 잔류물을 얻고 이를 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 2.5 \times 25cm, 50% MeCN/물 w/ 0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 적절한 분획물을 NaHCO₃ 로 중화하고 염화메틸렌 (3 \times 20mL)로 추출한 다음 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 여과 및 용매 증발 후, 화합물 II-9 (3.1mg, 수율 49%)를 얻었는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.22 (d, J = 7.5, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 - 7.25 (m, 8H), 7.12 (dd, J = 7.1, 7.0, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 3H), 6.53 (d, J = 6.0, 1H), 5.63 - 5.58 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 1H), 0.65 - 0.57 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 470, 실험치 470.

실시예 14

화합물 II-10의 제조 (도 9)

DMSO (1mL) 중의 화합물 II-1 (5.0mg)의 용액에 NaCN (4.3mg)을 가하고 혼합물을 1시간동안 145 $^{\circ}$ C 로 가온하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 추출한 다음 물(3 \times 20mL) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 잔류물을 얻고 이를 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 2.5 \times 25cm, 55% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하였다. 적절한 분획물을 NaHCO₃ 로 중화하고 염화메틸렌 (3 \times 20mL)로 추출한 다음 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 여과 및 용매 증발 후, 화합물 II-10 (2.7mg, 수율 50%)를 얻었으며 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.9, 1H), 8.79 (d, J = 7.6, 1H), 7.90 (d, J = 8.3, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 7.4, 3H), 7.40 (dd, J = 7.4, 7.3 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 7.4, 1H), 6.86 (d, J = 6.0, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H), 0.82 - 0.77 (m, 1H).

실시예 15

화합물 II-11의 제조 (방법 A, 도 6)

방법 A에 따라, 수지 (XIIIa) (150.2mg)을 EtMgBr (1.0mL)와 반응시키고 이어서 에틸 2,5-디옥소펜타노에이트 (슈미트 (Schmidt, U.), 레이드(Reidl, B.)의 문헌[Synthesis, 1993, 809]) (1.5mL)와 반응시켰다. 후처리 및 수지로부터의 분리 후, 조 반응 생성 혼합물을 염화메틸렌 (20mL)에 용해시키고, BF₃ 에테레이트 (20 μ l)로 처리하였다. 2.5시간 동안 교반 후, 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 제거 후, 생성된 잔류물을 조제 HPLC(Zorbax RX-8, 4 \times 25cm, 55%-75% MeCN/물 w/0.1% 트리플루오로아세트산)로 정제하여 화합물 II-11 (6.4mg)을 수득하였는데 하기 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (d, *J* = 7.7, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.58-7.15 (m, 5H), 6.97 (d, *J* = 5.9, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1, 2H), 2.42 - 1.91 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1), 1.25 - 0.63 (m, 2H).

실시예 16

화합물 II-12의 제조

THF (2mL) 중의 화합물 II-11 (3.4mg)의 용액을 LiBH₄ (THF 중 1.0mL) 2M 용액으로 처리하고 1.5시간 동안 교반하였다. 1N HCl 수용액 (4mL)를 가하여 반응을 급냉시켰다. 20분간 교반 후, 10% NaOH 수용액 (15mL)를 가하고 혼합물을 염화메틸렌 (3 \times 10mL)으로 추출하였다. MgSO₄ 상에서 건조 후, 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켜 화합물 II-12 (0.32mg)을 얻었는데 하기의 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (d, *J* = 7.7, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 4H), 6.84 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H) 2.42 - 1.91 (m, 2H), 1.25 - 0.63 (m, 2H); MS *m/z* (M+H) 이론치 409, 실험치 409.

실시예 17

화합물 II-13의 제조

실시예 11의 절차를 따라, VIII-C [A¹, A² = H,H, B¹, B² = O, R³ = R⁴ = R⁵ = H, R⁶ = OMe] 및 VIII-D [A¹, A² = H,H, B¹, B² = O, R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = OMe]의 약 95-5 혼합물의 용액 (1.25g)을 DMF (45mL) 중에서 트리에틸아민 (0.85mL) 및 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.65g)로 실릴화하여 VIII-B-TDBMS (1.41g)을 얻었는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 7.6, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.6, 2.5, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.45 (s, 6H).

또한 VIII-D-TBDMS (65mg)을 컬럼 크로마토그래피로 분리하였는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 11.92 (s, 1H), 9.01 (d, J = 1.8, 1H), 8.02 (d, J = 7.9, 1H), 7.58 (d, J = 8.1, 1H), 7.53 (d, J = 8.3, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 7.1, 1H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.1, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.7, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.46 (s, 6H).

화합물 II-13의 용액 상(Phase) 합성

실시에 12의 절차에 따라, 피리딘 (2.0mL) 중의 VIIIID-TBDMS (10.3mg) 용액을 아르곤으로 씻어내고 트리톤 B 350 μl (피리딘 중 0.45M) 및 디에톡시부티르알데히드 (50μl) (그 전문이 참고로서 본 명세서에 인용된 파쿠에테(Paquette, L.A.), 바흐하우스(Backhaus, D.), 브라우(Braum, R.), 언더리너(Underiner, T.L.) 및 폭스(Fuchs, K.)의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71]의 절차에 따라 제조)로 처리하였다. 2시간 동안 교반 후, 반응물을 EtOAc로 추출하고, 10% CuSO₄ 수용액 (3 × 50mL) 및 염수로 세척한 다음 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 잔류물을 실리카겔(30% EtOAc/헥산)을 통하여 용리하고 UV 활성 분획물을 농축시키고 CH₂Cl₂ (4mL)에 용해시키고 BF₃ 에테레이트 (10μl)로 처리하였다. 2.0시간 동안 교반 후, 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기로 용매를 제거하여 잔류물을 얻었으며 이를 에테르로 연마하여 순수한 화합물 II-13 (4.6mg)을 얻었는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 2.3, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7, 1H), 7.86 (d, J = 8.3, 1H), 7.59 (d, J = 8.2, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.6, 1H), 7.28 (dd, J = 7.5, 7.4, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 2.4, 1H), 6.82 (d, J = 6.0), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.53 (d, J = 3.5, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.10 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 409, 실험치 409.

실시에 18

화합물 II-14a 및 화합물 II-14b의 합성

VIIIA-TBDPS의 합성. DMF (150mL) 중의 VIII-A (6.2g) 용액에 TEA (9.7mL), t-부틸클로로디페닐실란 (tBDPS-Cl, 10.5mL) 및 디메틸아미노피리딘 촉매적 양을 가하였다. 혼합물을 50°C에서 15시간 동안 가열하였다. 추가의 트리에틸아민 (5.0mL) 및 tBDPS-Cl (5.0mL)를 가하고 반응을 20시간 더 50°C에서 유지하였다. NaHCO₃ 로 반응을 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 (2 × 100mL) 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 생성된 잔류물을 1:1의 에테르:헥산 혼합물로 연마하여 VIIIA-TBDPS의 생성물 (9.1g, 83%)를 얻었는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8, 1H), 7.80 - 7.20 (m, 16H), 7.13 (dd, J = 8.1, 2.7, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.25 (s, 9H); MS m/z (M+H) 이론치 549, 실험치 549.

II-17의 용액 상 합성

피리딘 (4.0mL) 중의 VIIIA-TBDPS (102.5mg) 용액을 아르곤으로 씻어내고 트리톤 B 1.0mL (피리딘 중 0.45M) 및 디에톡시부티르알데히드 (140μl) (파쿠에테, 바흐하우스, 브라우, 언더리너 및 폭스의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9662-71]의 절차에 따라 제조)로 처리하였다. 2시간 동안 교반 후, 반응물을 EtOAc로 추출하고, 10% CuSO₄ 수용액 (3 × 50mL) 및 염수로 세척한 다음 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 잔류물을 실리카겔(30% EtOAc/헥산)

을 통하여 용리하고 UV 활성 분획물을 농축시키고 CH_2Cl_2 (10mL)에 넣고 BF_3 에테레이트 ($10\mu\text{l}$)로 처리하였다. 0.5시간 동안 교반 후, 용액을 포화 NaHCO_3 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기로 용매를 제거하여 잔류물을 얻었으며 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 25% EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물 (75.5mg)을 얻었는데 하기 분광 특성을 가졌다:

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08
(d, $J = 7.2$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.73 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.70 - 7.24 (m, 15H), 6.88 (d, $J = 5.9$, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 3.3$, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.10 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H); MS m/z (M+Na) 이론치 639, 실험치 639.

TBDPS 보호된 II-1a의 에난티오머의 키랄 HPLC에 의한 분리 및 화합물 II-14a 및 II-14b의 제조.

TBDPS-보호된 II-1a를 최소량의 CHCl_3 : EtOH (1:4, v/v)에 용해시키고 $500\mu\text{l}$ 를 CHIRACEL OD 컬럼 (1cm ID \times 25cm)에 주입하고 100% 에탄올 (1.5mL/분)을 용리액으로 사용하였다. 에난티오머 A (24.0 - 27.0 분) 및 에난티오머 B (36.0 - 39.0 분)에 대응하는 각 전개로부터 분획물을 모으고 따로따로 농축시켰다. TBDPS 보호된 II-1a의 개개의 에난티오머를 THF (12mL)에 용해시키고 HF (0.1M 수용액 0.125mL)로 완충된 KF 0.1M 수용액(4.6mL)에 가하였다. 각 용액을 40시간 동안 교반시켰다. 용액을 DCM에 용해시키고 NaHCO_3 수용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM (3 \times 100mL)로 추출하고 모아진 유기층을 곧바로 MgSO_4 플러그를 통과시키고 증발시켜 잔류물을 남기고 이를 1:1의 에테르:헥산 혼합물로 연마하고 실시예 8-A에 기술된 대로 조제 HPLC로 정제하였다. 각 에난티오머의 HPLC 보유 시간 및 MS 스펙트럼 데이터는 진정한 II-1a에 해당하였다. 키랄 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 화합물 II-14a (2.84mg)를 97% ee로 수득하였고 화합물 II-14b (3.52 mg)을 90% ee로 수득하였다. 개개의 에난티오머의 키랄 순도를 1:1 메탄올/에탄올을 용리액(0.25mL/분)으로 사용하는 CHIRACEL OD 컬럼(0.46cm ID \times 5cm)을 이용하여 측정하였다. R_t (II-14a) = 14.0분 및 R_t (II-14b) = 20.5분.

실시예 19

화합물 II-15의 합성

THF (40mL)중의 VIII-A (1g, 3.2mmol) 현탁액에 NBS (632mg, 3.5mmol)을 가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 결과물인 황색-주황색 고체를 메탄올 (50mL)중에 현탁시켰다. 슬러리를 여과하고 고상물을 더 많은 메탄올로 세척하였다. 건조 후, 브로모 화합물 ($R^3 = \text{Br}$) (1.09g, 2.8mmol, 수율 88%)을 하기 특성을 갖는 담황색 고체로서 회수하였다: (MS: m/z (M+H) 389, 391).

벤젠 (60mL) 및 N-메틸피롤리디논 (6mL) 중의 상기 브로모화물 (1.09g, 2.8mmol) 용액에 4,4'-디메톡시벤즈히드롤 (818mg, 3.4mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (532mg, 2.8mmol)을 가하고 혼합물을 가열환류시켰다. 24시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (200mL)로 희석하였다. 유기층을 NaHCO_3 (2x), H_2O (2x) 및 염수 (2x)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고 여과한 다음 용매를 진공하에서 제거하였다. 조생성 물질을 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc-헥산)을 통하여 정제하여 원하는 DMB 보호된 3-브로모 인돌 유도체 (1.5g, 2.4mmol, 수율 87%)를 주황색 고체로서 얻었다: (MS m/z (M+H) 615, 617).

250mL 들이 밀봉가능한 튜브에 DMB 보호된 3-브로모 화합물 (1.5g, 2.4mmol), 비스(트리페닐포스피닐)팔라듐 디클로라이드 (100mg, 0.14mmol), 무수 아세트산나트륨 (3.9g, 4.8mmol) 및 메톡시에탄올 (50mL)을 채웠다. 튜브를 비우고 CO로 채우는 것을 반복하고 CO 분위기하에 방치하였다. 이어서 150°C 기름조 안에 담겼다. 4시간 후, 튜브를 실온으로 냉각시키고 CO를 재충전하였다. 이를 한번 더 반복하여 반응이 총 10시간이 걸렸다. 에틸 아세테이트 (250mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음 진공하에서 건조시켰다. 잔류물을 메탄올로 연마하여 황색 고체로서 3-카르복시 화합물 (1.29g, 2.02mmol, 수율 84%)을 얻었다: MS m/z (M+H) 639.

염화메틸렌 (20mL) 중의 상기 에스테르 (1.2g, 1.9mmol) 용액에 티오아니솔 (1mL)에 이어 TFA (4mL)를 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 증발시켜 건조상태로 만들고 잔류물을 디에틸에테르에 현탁시켰다. 현탁액을 여과하고 고상물을 여액이 투명해질 때까지 디에틸에테르로 세척하였다. 고체를 진공하에서 건조시켜 회백색 고체인 에스테르 (636mg, 1.54mmol)를 수득하였다: MS m/z (M+H) 413.

상기 에스테르 (500mg, 1.2mmol)를 염화메틸렌 (15mL) 중에 현탁시키고 염화메틸렌 중의 디이소부틸 알루미늄하이드라이드 용액 (5.5mL, 5.5mmol, 1.0M)을 가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응을 메탄올로 급냉시켰다. 용매를 회전식 증발기로 제거하고 잔류물에 물을 가하였다. 슬러리를 여과하고 그 고상물을 진공하에 건조시켰다. 목적 생성물 [$A^1, A^2 = O, B^1, B^2 = H, H, R^3 = 3-CH_2OH, R^4 = R^5 = R^6 = H, Q = NH$] (367mg, 1.08mmol)을 하기 특성을 갖는 담황색 고체로서 얻었다: MS m/z (M+H) 341 m/e.

상기 알코올 (360mg, 0.9mmol) [$A^1, A^2 = O, B^1, B^2 = H, H, R^3 = 3-CH_2OH, R^4 = R^5 = R^6 = H, Q = NH$]을 에탄올 (15mL)이 들어있는 밀봉가능한 튜브에 넣었다. 이 현탁액에 트리플루오로아세트산 무수물 (254mL, 1.8mmol)을 가하였다. 15시간동안 70°C로 가열하였다. 튜브를 냉각시키고 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 고체를 메탄올로 연마하고, 여과한 다음 건조시켜 주황색 고체인 원하는 에테르 (239mg, 0.65mmol, 수율 72%)를 얻었다: MS m/z (M+H) 369.

실시에 11의 절차를 따라서, 상기 에테르 (100mg, 0.27mmol)을 DMF (5mL) 중에서 트리에틸아민 (0.75mL, 0.54mmol) 및 t-부틸디메틸실릴클로라이드 (81.0mg, 0.54mmol)로 실릴화 하였다. 수성 후처리 및 용매 증발 후, 이 고체를 에테르:헥산 (1:1) 혼합물로 연마하여 주황색 고체인 생성물 (114.6mg, 0.24mmol, 88%)을 수득하였다: MS m/z (M+H) 483.

실시에 12의 절차를 따라, 피리딘 (4.0mL) 중의 상기 에테르 (23.0mg, 0.048mmol) 용액을 아르곤으로 씻어내고 트리톤 B 200 μ l (피리딘 중 0.45M) 및 5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-프로피온알데히드 (50 μ l)로 처리하였다 (그 전문이 본 명세서에 참고로 인용된 칸나(Khanna, I. K.), 바이어(Weier, R. M.), 유(YU. Y.), 콜린스(Collins, P. W.), 미야시로(Miyashiro, J. M.) 등의 문헌 [J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33] 참조). 0.5 시간 후, 추가의 트리톤 B (피리딘 중 0.45M 200 μ l)를 가하였다. 이것을 두번 더 반복하였다. 마지막으로, EtOAc로 추출하고, 10% CuSO₄ 수용액 (3 × 50mL) 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 잔류물을 실리카겔 (30% EtOAc/헥산)를 통하여 용리하고 UV 활성 분획물을 농축시키고, CH₂Cl₂ (4mL)에 용해시키고 피리디늄 토실레이트 촉매량(1mg)으로 처리하였다. 혼합물을 48시간 동안 가열환류시킨 다음 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성 잔류물을 THF(8.0mL)에 넣고 HF(0.1M 수용액 0.09mL)로 완충된 KF (2.9mL) 0.1M 수용액에 가하였다. 20시간 동안 교반 후, 용액을 DCM으로 추출하고 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM (3 × 100mL)로 추출하고 모아진 유기층을 곧바로 MgSO₄ 플러그를 통과시킨 다음 증발시켜 잔류물을 남기고 이를 에테르:헥산 1:1 혼합물로 연마하고 실시에 8-A에 기술된 바와 같이 조제 HPLC로 정제하였다. 하기 분광 특성을 갖는 목적 생성물 II-15 (1.26mg, 6.0%)를 수득하였다:

¹H NMR (DMSO-d₆)
 δ 9.41 (d, J = 2.3, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.25 (m, 5H), 6.33 (d, J = 6.0, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.50 (q, J = 6.8, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.8, 3H), 1.10 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 437, 실험치 437.

실시에 20

화합물 II-1b의 합성

XIV (DMB-VIIIA)의 제조. 상부의 기계적 교반기 및 딥-스탁 트랩을 갖춘 3구 환저 플라스크에 DMB-OH (2.44g, 10mmole), 1-메틸-2-피롤리딘 (30mL), 벤젠 (270mL), VIII-A (3.10g, 10mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (1.90g, 10mmole)을 연속하여 채웠다. 반응 혼합물을 가열환류시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물은 균질화되었고 이를 2시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (200mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (4 × 100mL) 및 물 (4

×100mL)로 세척한 다음 유기층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로 연마하고 생성된 고체를 여과하고 고진공하에서 건조시켜 XIV (도 4) [A¹, A² = H,H, B¹, B² = O, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, Q = NH, R' = R'' = H] (5.2g, 98%)를 수득하였는데 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (CDCl₃-d₆) δ 9.54(d, J = 7.82, 1H), 8.55(s, 1H), 7.68(d, J = 7.8 1H), 7.60 - 6.70(m, 15H), 4.71(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.78(s, 6H); MS m/z (M+H) 이론치 537, 실험치 537.

THF (6.0mL) 중의 XIV (도 4) (102.5mg) 용액에 EtMgBr의 THF 용액(1.0M 용액 0.8mL)를 가하고 혼합물을 1시간동안 교반시켰다. 5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-프로피온알데히드 (300μl) (칸나, 바이어, 유, 콜린스, 미야시로 등의 문헌 [J. Med. Chem. 1997, 40, 1619-33]에 따라 제조)를 가한 다음 혼합물을 3시간동안 교반시켰다. 반응을 NH₄Cl 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기에 의한 용매 제거로 잔류물을 얻었는데 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 2개의 디아스테레오머 첨가물에 대응하는 2개의 분획물을 얻었다: MS m/z (M+H) 709. 더 극성인 분획물 (25mg)을 디클로로메탄 (10mL)에 넣고 BF₃ 에테레이트 (10μl)로 처리하였다.

1.5시간 동안 교반 후, 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척한 다음 유기층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과한 다음 진공하에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 실시예 8-A에서 기술한 대로 조제 HPLC로 정제하여 하기 분광 특성을 갖는 생성물 (1.75mg)을 얻었다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.20 (d, J = 7.46, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7, 1H), 7.69 (d, J = 8.2, 1H), 7.57 (d, J = 7.3, 1H), 7.52 - 7.20 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.10 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H); MS m/z (M+H) 이론치 379, 실험치 379.

실시예 21

화합물 II-16a 및 II-16b의 합성

피리딘 (4.0mL) 중의 VIIIA-TBDPS 용액(실시예 18 참조)을 아르곤으로 씻어내고 트리톤 B 750μl (피리딘 중 0.45M) 및 피리딘 (2mL) 중의 2,2-디에톡시-에톡시-아세트알데히드 용액 (200mg) (본 명세서에 그 전문이 참고로 인용된, 아파리코(Aparico, F. J. L), 베니테즈(Benitez, F. Z.), 곤잘레스(Gonzalez, F. S.)의 문헌 [Carbohydr. Res. 1983, 297-302]의 절차를 따라 제조)으로 처리하였다. 추가의 트리톤 B (250μl)를 2시간 후에 가하였다. 다시 0.5시간 교반 후, EtOAc로 추출하고, 10% CuSO₄ (3 × 50mL) 수용액 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 잔류물을 실리카겔 (35% EtOAc/헥산)을 통하여 용리한 다음 UV 활성 분획물을 농축시키고, CH₂Cl₂ (10mL)에 용해시키고 BF₃ 에테레이트 (10μl)로 처리하였다. 0.5시간 교반 후, 용액을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기에 의한 용매 제거로 잔류물을 얻었는데 이를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 35% EtOAc/헥산)로 정제하여 두개의 디아스테레오머성 첨가물에 대응하는 2개의 분획물을 얻었다: MS m/z (M+H) 725. 각 첨가물을 CH₂Cl₂ (10mL)에 넣고 BF₃ 에테레이트 (10μl)로 처리하였다. 0.5시간 교반 후, 용매를 회전식 증발기로 제거하고 각 잔류물을 THF(15mL) 중에 넣고 HF (0.1M 수용액 0.20mL)로 완충된 KF 0.1M 수용액(5.8mL)에 가하였다. 각 용액을 20시간 동안 교반시키고, DCM으로 추출하고 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM (3 × 100mL)로 추출하고 모아진 유기층을 곧바로 MgSO₄ 플러그를 통과시킨 다음 증발시켰다. 생성된 한 쌍의 잔류물을 CH₂Cl₂ (10mL)에 넣고 BF₃ 에테레이트 (10μl)로 처리하고 48시간 동안 교반시켰다.

각 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 추출하고 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 회전식 증발기에 의한 용매 제거로 잔류물을 얻었는데 이를 실시예 8-A에서 기술한 대로 조제 HPLC로 정제하였다. 디아스테레오머중 하나인 화합물 II-16a (2.38mg 분리)는 하기 분광 특성을 가졌다:

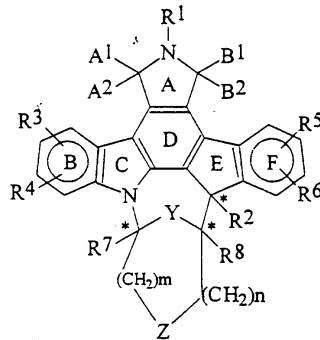
¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.0, 142.6, 142.5, 142.1, 141.0, 139.8, 134.8, 130.6, 128.0, 127.2, 127.0, 126.6, 124.4, 124.2, 122.7, 121.7, 121.0, 116.8, 112.1, 80.0, 70.0, 69.1, 65.6, 54.1, 45.7; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 7.7, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7, 1H), 7.77 (d, J = 8.3, 1H), 7.63 (d, J = 7.22, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 2H) MS m/z (M+Na) 이론치 395, 실험치 395.

나머지 디아스테레오머인 화합물 II-16b (1.00mg 분리)는 하기 분광 특성을 가졌다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.21 (d, J = 7.7, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7, 1H), 7.77 - 7.30 (m, 6H), 5.95 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 2H), 용매 피크하에 손실된 다른 지방족 시그널; MS m/z (M+Na) 이론치 395, 실험치 395.

화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III로 지정된 특정 바람직한 실시태양을 보여주고 있는 표 9를 참고로 하여 더 잘 이해할 수 있을 것이다. 이 식에서 키랄 중심 (*)이 특정되어 있으며 R¹, R⁴, R⁶ 및 R⁷ 은 H이고; Y는 O이고; n은 1이다.

화학식 III



[표 9a]

화합물 번호	A ₁ A ₂	B ₁ B ₂	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Z	m	R ₂ R ₇ R ₈
III-A1	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	R S R
III-A2	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	S S R
III-A3	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	R R S

[표 9b]

III-A4	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	SRS
III-B1	H,H	O	Et	H	H	H	결합	1	RSR
III-B2	H,H	O	Et	H	H	H	결합	1	SSR
III-B3	H,H	O	Et	H	H	H	결합	1	RRS
III-B4	H,H	O	Et	H	H	H	결합	1	SRS
III-C1	H,H	O	H	H	H	Me	결합	1	RSR
III-C2	H,H	O	H	H	H	Me	결합	1	SSR
III-C3	H,H	O	H	H	H	Me	결합	1	RRS
III-C4	H,H	O	H	H	H	Me	결합	1	SRS
III-D1	H,H	O	H	H	H	Me	결합	2	RRS
III-D2	H,H	O	H	H	H	Me	결합	2	SRS
III-D3	H,H	O	H	H	H	Me	결합	2	RSR
III-D4	H,H	O	H	H	H	Me	결합	2	SSR
III-E1	H,H	O	H	3-Br	H	Me	결합	1	RSR
III-E2	H,H	O	H	3-Br	H	Me	결합	1	SSR
III-E3	H,H	O	H	3-Br	H	Me	결합	1	RRS
III-E4	H,H	O	H	3-Br	H	Me	결합	1	SRS
III-F1	H,H	O	H	H	¹⁰ -OMe	H	결합	1	RSR
III-F2	H,H	O	H	H	¹⁰ -OMe	H	결합	1	SSR
III-F3	H,H	O	H	H	¹⁰ -OMe	H	결합	1	RRS
III-F4	H,H	O	H	H	¹⁰ -OMe	H	결합	1	SRS
III-G1	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SSS
III-G2	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RSS
III-G3	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	RRR
III-G4	H,H	O	H	H	H	Me	O	1	SRR
III-H1	O	H,H	H	H	H	H	결합	1	RSR
III-H2	O	H,H	H	H	H	H	결합	1	SSR
III-H3	O	H,H	H	H	H	H	결합	1	RRS
III-H4	O	H,H	H	H	H	H	결합	1	SRS
III-I1	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ - Ph)	H	H	결합	1	RSR
III-I2	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ - Ph)	H	H	결합	1	SSR

[표 9c]

III-I3	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	결합	1	R R S
III-I4	H,H	O	H	3-(3'-NH ₂ -Ph)	H	H	결합	1	S R S
III-J1	O	O	O	H	H	H	결합	1	S S R
III-J2	O	O	O	H	H	H	결합	1	R S R
III-J3	O	O	O	H	H	H	결합	1	R R S
III-J4	O	O	O	H	H	H	결합	1	S R S
III-K1	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	결합	1	R S R
III-K2	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	결합	1	S S R
III-K3	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	결합	1	R R S
III-K4	H,H	O	H	H	H	CO ₂ -Et	결합	1	S R S
III-L1	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	결합	1	R S R
III-L2	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	결합	1	S S R
III-L3	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	결합	1	R R S
III-L4	H,H	O	H	H	H	CH ₂ OH	결합	1	S R S
III-M1	H,H	O	H	H	9-OMe	H	결합	1	R S R
III-M2	H,H	O	H	H	9-OMe	H	결합	1	S S R
III-M3	H,H	O	H	H	9-OMe	H	결합	1	R R S
III-M4	H,H	O	H	H	9-OMe	H	결합	1	S R S
III-N1	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	R S R
III-N2	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	S S R
III-N3	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	R R S
III-N4	H,H	O	H	H	H	H	결합	1	S R S
III-P1	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	결합	1	R S R
III-P2	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	결합	1	S S R
III-P3	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	결합	1	R R S
III-P4	H,H	O	H	3-CH ₂ O-CH ₂ OEt	H	H	결합	1	S R S
III-Q1	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R S S

[표 9d]

III-Q2	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S S S
III-Q3	H,H	O	H	H	H	H	O	1	R R R
III-Q4	H,H	O	H	H	H	H	O	1	S R R

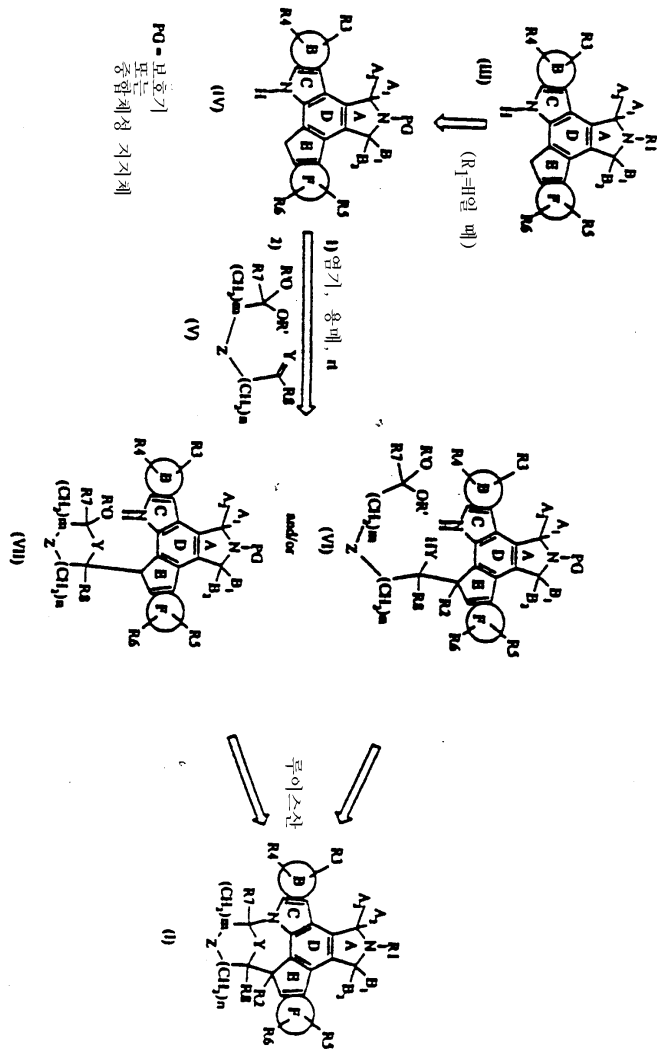
본 특허 명세서에서 언급된 특허, 출원 및 프린트된 자료들 각각은 그 전문을 참고로서 인용하고자 하는 것이다. 당업계의 숙련자들이라면 인식할 수 있는 것처럼, 본 발명의 사상을 벗어나지 아니하고 본 발명의 바람직한 실시태양에 수많은 변화 및 수정을 가할 수 있을 것이다. 그러한 모든 변형을 본 발명의 범위에 포함시키고자 한다.

도면의 간단한 설명

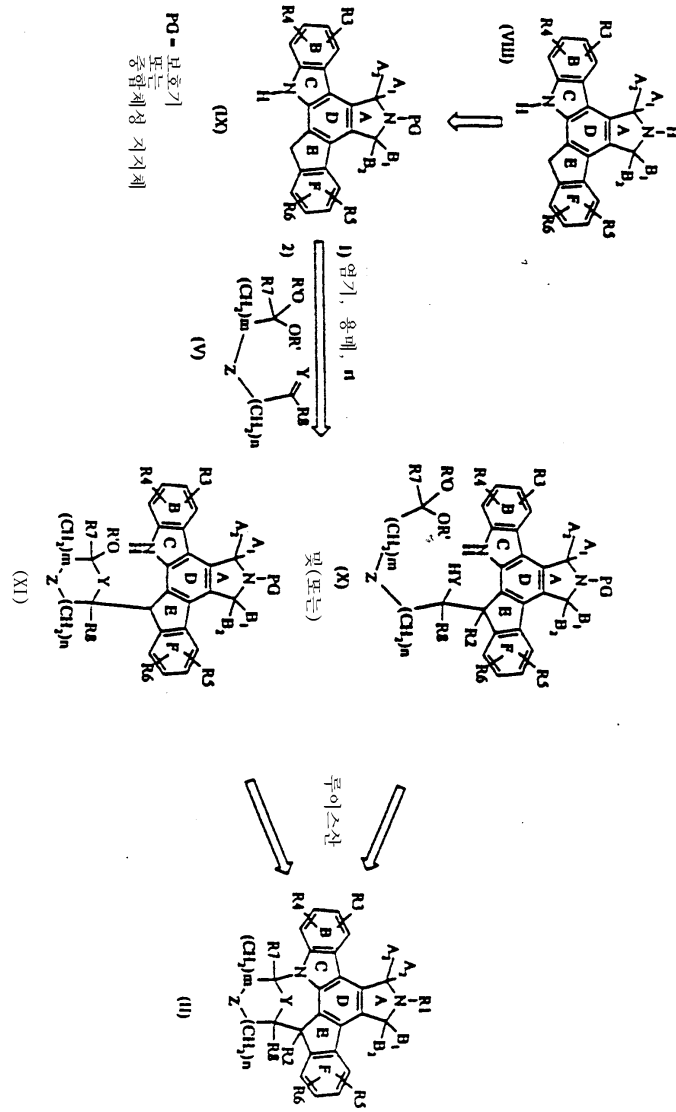
- 도 1은 가교 인데노피롤로카르바졸의 일반적 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 2는 가교 인데노피롤로카르바졸의 일반적 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 3은 수지 결합 인데노피롤로카르바졸의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 4는 보호된 가용성 인데노피롤로카르바졸의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 5는 중간체 V의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 6은 방법 A를 사용한 가교 인데노피롤로카르바졸의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 7은 방법 B를 사용한 가교 인데노피롤로카르바졸의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 8은 B 고리 치환된 가교 인데노피롤로카르바졸의 제조를 보여주는 도식도이다.
- 도 9는 가교 인데노피롤로카르바졸의 E 고리 유도를 보여주는 도식도이다.

도면

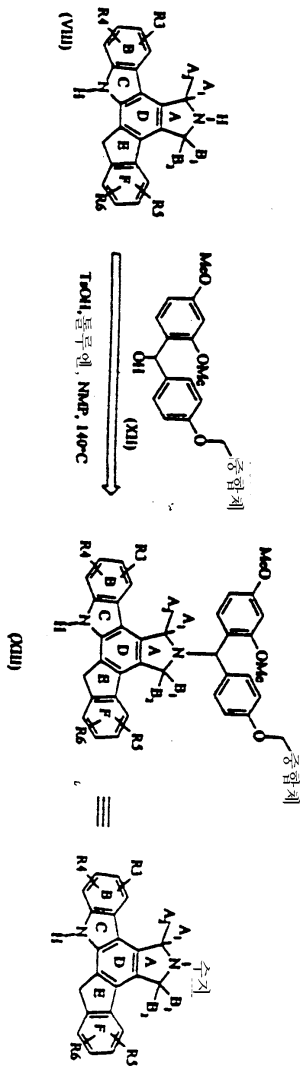
도면1



도면2

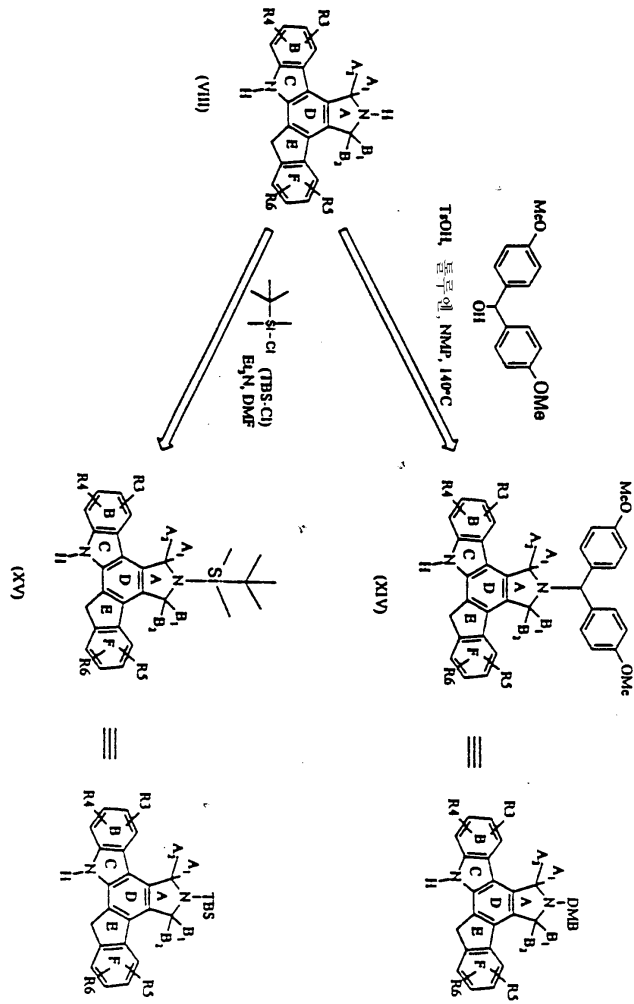


도면3

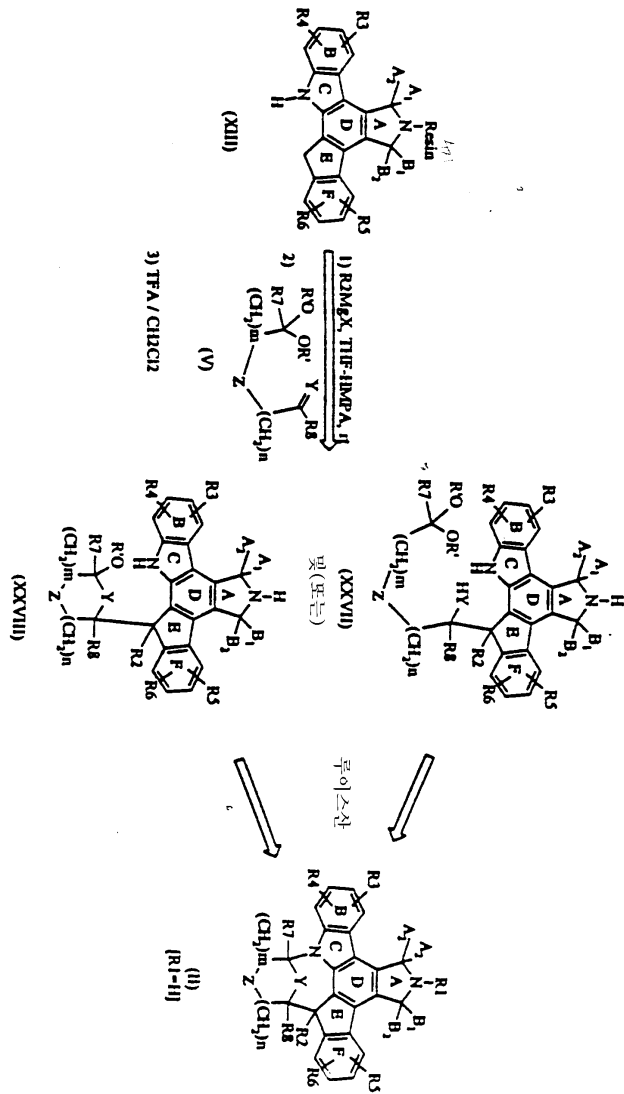


(중합체=코폴리스티렌-1% 다이닐벤젠)

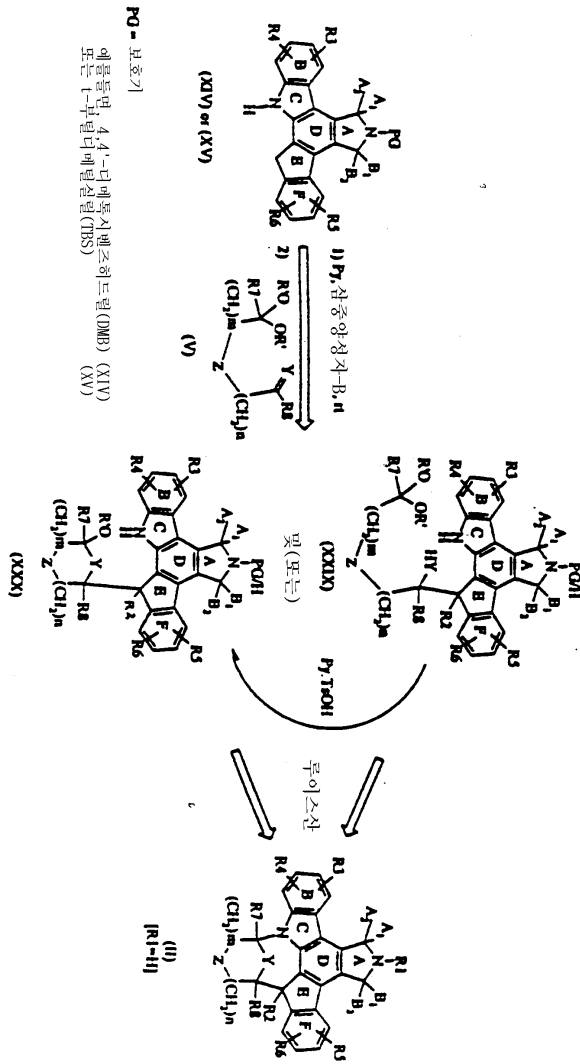
도면4



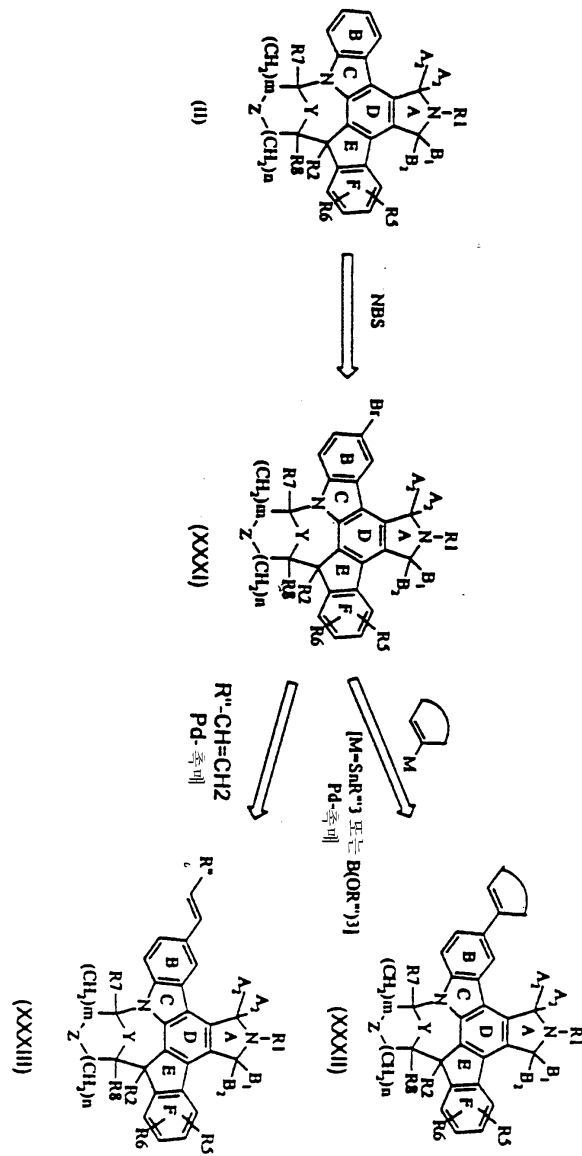
도면6



도면7



도면8



도면9

