

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸

C07D 209/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0017545

(43) 공개일자

2006년02월23일

(21) 출원번호 10-2005-7023781

(22) 출원일자 2005년12월10일

번역문 제출일자 2005년12월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/017660

(87) 국제공개번호

WO 2004/110999

국제출원일자 2004년06월07일

국제공개일자

2004년12월23일

(30) 우선권주장

60/477,251

2003년06월10일

미국(US)

60/497,823

2003년08월26일

미국(US)

(71) 출원인

스미스클라인 비참 코포레이션

미국 펜실베이니아 필라델피아 프랭클린 플라자 1

(72) 발명자

보그스, 샤론, 데이비스

미국 27709 노쓰캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스13398

파이프 무어 드라이브 글락소스미스클라인

굿문드슨, 크리스티안, 에스.

미국 27709 노쓰캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스13398

파이프 무어 드라이브 글락소스미스클라인

리차드슨, 리아, 디'오로라

미국 27709 노쓰캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스13398

파이프 무어 드라이브 글락소스미스클라인

세바하, 폴, 리차드

미국 27709 노쓰캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스13398

파이프 무어 드라이브 글락소스미스클라인

(74) 대리인

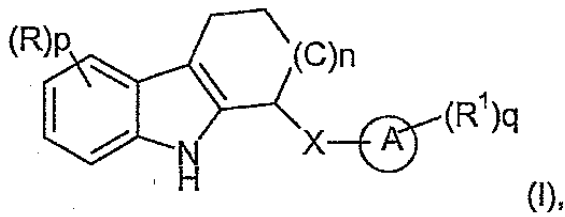
남상선

심사청구 : 없음

(54) 테트라하이드로카르바졸 유도체 및 이들의 약제학적 용도

요약

본 발명은 인간 파필로마바이러스의 치료에 유용한 신규한 화학식(I)의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.



명세서

발명의 상세한 설명

발명의 분야

본 발명은 인간 파필로마바이러스의 치료에 유용한 신규 화합물 및 이러한 화합물의 제조 및 용도에 관한 것이다.

발명의 배경

인간 파필로마바이러스(HPV)는 많은 질환 및 질병에 관여하는 외피가 없는 작은 DNA 바이러스이다. 예를 들어, HPV는 다양한 양성 및 전암성 종양을 유발한다.

HPV는 직접적인 접촉에 의해 퍼진다. HPV는 피부성 및 점막성의 두 가지 카테고리로 나누어질 수 있다. 피부성 HPV는 손과 발에 사마귀, 예를 들어 통상의 사마귀, 족저 사마귀, 사상 사마귀, 또는 편평 사마귀를 유발한다. 점막성 HPV 타입은 항문성기간 영역 및 구강을 감염시킨다. 대략 100가지 상이한 타입의 HPV가 현재까지 규명되어 있다. 대략 40가지 HPV 타입이 생식기와 구강 점막에 특이적으로 감염된다.

점막 HPV는 대략 단순 포진 바이러스 감염의 발병률의 두배의 발병률로 가장 흔하게는 성적으로 전염되고 HPV는 전세계에서 가장 흔한 성감염질환(sexually transmitted diseases: STDs) 중의 하나로 간주된다.

인간 파필로마바이러스(HPV) 감염은 어떠한 증상을 유발하지 않을 수 있고 언제나 가시적인 성기 사마귀를 발생시키는 것은 아니다. 증상이 나타나는 경우에 통상 증상은 바이러스 감염 후 2 내지 3달에 나타난다. 그러나, 증상은 감염일 발생한 후 3주 내지 수년에 나타나는 것으로 알려져 있다. 이와 같이, HPV는 모르는 사이에 퍼지게 될 수 있다.

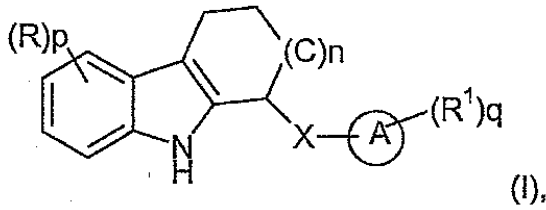
항문성기간 질병에 관련된 25가지 이상의 HPV 타입은 저위험군 또는 고위험군으로 크게 분류된다. 저위험군 HPV, 예를 들어 HPV-6 및 HPV-11은 성기 사마귀(콘딜로마 아쿠미나타(condyloma acuminata)의 병인이다. 고위험군 HPV, 예를 들어 HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 및 68은 통상 가시적인 성기 사마귀를 발생시키지 않는다. 오히려 고위험군 바이러스 타입은 DNA 테스트에 의해 확인될 수 있다. HPV-16 및 HPV-18과 같은 고위험군 HPV는 팍(Pap) 스크리닝 테스트상에서 발견될 수 있고 전암성 자궁경부 세포 변화, 자궁경부 이형성 및 자궁경부암과 관련된다. 사실, 고위험군 HPV 타입, 예를 들어 16, 18, 31, 33, 및 35는 자궁 경부의 전암성 및 암성 변화와 강하게 관련되어 있다. 대개의 자궁경부암(약 90%)는 이러한 고위험군 타입의 하나를 함유한다. 고위험군 HPV 감염은 치료되지 않은 감염에 대한 5-10%의 범위에서 침윤성 암의 평생 위험을 유발한다.

자궁경부암 이외에, 고위험군 HPV는 다수의 항문 및 항문주변 암과 관련된다.

성기 마마귀 및 자궁경부 이형성에 대한 현재의 치료법은 냉동요법, 전기외과술 및 외과적 절제술과 같은 물리적 제거를 포함한다. 현재, HPV 감염에 대한 효과적인 항바이러스 치료법은 없다.

발명의 요약

본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이들의 약제학적 허용 염, 용매화물, 및 생리적 작용성 유도체를 포함한다:



상기 식에서,

n 은 0, 1, 또는 2이고;

X 는 NH, O, 또는 $S(O)_m$ 이며;

각 R 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay , $-NHR^{10}Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^2$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2AY$, $-R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, $-S(O)_mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택되고;

각 R^1 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay , $-NHR^{10}Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^2$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2AY$, $-R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, $-S(O)_mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택되며;

각 m 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 알킬렌, 시클로알킬렌, 알케닐렌, 시클로알케닐렌, 및 알키닐렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

p 및 q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택되며;

R^2 및 R^3 각각은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, 및 $-R^{10}NR^4R^5$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

w 는 1-10이며;

R^4 및 R^5 의 각각은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Ay 는 아릴 기를 나타내며;

Het 는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내고;

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

바람직하게는 X는 NH이다.

바람직하게는 알킬에 대한 언급은 C_1-C_6 알킬을 포함하고, 알콕시에 대한 언급은 C_1-C_6 알콕시를 포함하고, 할로알킬에 대한 언급은 C_1-C_6 할로알킬을 포함한다.

일 구체예에서, 적어도 p 또는 q는 0이 아니다. 다른 구체예에서, p 및 q는 각각 1이다. 일 구체예에서 p는 1이고 q는 0 내지 2이다.

바람직하게는 n은 0, 1, 또는 2이다. 보다 바람직하게는 n은 1이다.

바람직하게는 R은 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, Het, $-OR^2$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는 R은 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, Het, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, 또는 시아노로부터 선택된다. 보다 더 바람직하게는 R은 할로젠, 알킬, 또는 할로알킬로부터 선택된다. 일 구체예에서 R은 도식된 N 원자에 대해 파라(para)로 치환된다. 다른 구체예에서 R은 Cl 또는 Br이고 도식된 N 원자에 대해 파라로 치환된다.

바람직하게는 R^1 은 할로젠, 알킬, 할로알킬, Ay, Het, $-OR^2$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로부터 선택된다. 보다 바람직하게는 R^1 은 할로젠, 알킬, 할로알킬, $-OR^2$, 시아노, 또는 니트로로부터 선택된다. 일 구체예에서, 바람직하게는 q는 1 또는 2이고, 보다 바람직하게는 1이다.

일 구체예에서, 바람직하게는 A 고리는 아릴이다. 보다 바람직하게는 A 고리는 페닐이다.

다른 구체예에서, 바람직하게는 A 고리는 헤테로아릴이다. 보다 바람직하게는 헤테로아릴은 피리미디닐, 피리딜, 또는 벤조티아졸릴이다. 보다 바람직하게는, 헤테로아릴은 피리미디닐 또는 피리딜이다. 또한, 바람직하게는 q는 0 내지 2이다.

일 구체예에서, p가 0이 아닌 경우에, 각 R은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, $-NHR^{10}Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, $-S(O)mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물에는 하기 화합물이 포함된다:

6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-메톡시-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-메톡시-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴

N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민

6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염

메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트

6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴하이드로클로라이드 염

N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(1H-인돌-5-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민; 및

6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸.

보다 특히 바람직한 화합물에는 하기 화합물이 포함된다:

6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴

N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민

6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염

메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트

6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴하이드로클로라이드 염

N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민; 및

6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸.

보다 특히 바람직한 화합물에는 하기 화합물이 포함된다:

6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-하이드로-1H-카르바졸-

6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-9H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

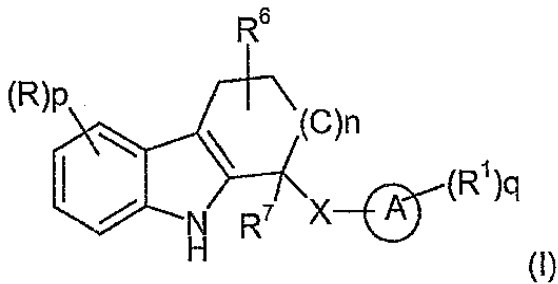
6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민; 및

6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸.

본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식(I)의 화합물 및 이의 염, 용매화물, 및 약제학적 작용성 유도체를 포함한다:



상기 식에서,

R^6 은 H, 알킬, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, Ay, Het, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)mR^2$ 또는 옥소이고, 여기서 R^2 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같고,

R^7 은 H 또는 알킬이고, R^6 및 R^7 은 둘 모두가 H는 아니다.

본 발명의 다른 측면은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 약제학적 허용 담체를 포함하는 약제 조성물을 포함한다.

본 발명의 다른 측면은 활성 치료 성분으로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 측면은 아데노바이러스, 레트로바이러스 및 파포바이러스 패밀리를 포함하고, 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스를 포함하는 암유발 바이러스에 의해 유발되는 질병 및 질환의 치료 또는 예방용의 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 다른 측면은 HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 화합물을 포함한다. 특히, 질환 또는 질병은 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 사마귀, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암이다. 보다 특히, 암은 항문성기암, 머리 및 목 암, 및 피부 암이다. 보다 특히, 항문성기암은 자궁경부, 항문 및 항문 주면, 외음부, 질 및 음경 암이고; 머리 및 목 암은 구강 인두 영역 및 식도 암이고; 피부 암은 기저세포 암종 및 편평세포 암종이다.

본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물의 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스를 포함하여, 파포바이러스, 레트로바이러스 및 아데노바이러스 패밀리를 포함하는 암유발 바이러스의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조용 용도를 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조용 용도를 포함한다. 보다 특히, 질환 또는 질병은 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 이형성, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암이다.

본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 암유발 바이러스, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 파포바이러스 패밀리의 소 DNA 종양 바이러스(예를 들어 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스)의 치료 또는

는 예방을 위한 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 보다 특히, 질환 또는 질병은 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 이형성, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암이다.

본원에 언급한 바와 같이, p 및 q 는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5로서 정의된다. 주목할 것은, 당업자에 의해 인식될 것과 같이, p 및/또는 q 의 값은 도시된 고리상의 치환가능한 위치를 초과하지 않아야 한다.

바람직한 구체예의 상세한 설명

용어들은 이들의 허용되는 의미 내에서 사용된다. 하기 정의는 제한 없이 정의된 용어를 명료하게 하기 위한 것이다.

본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하고, 이는 바람직하게는 1 내지 12개 탄소 원자를 가지며, 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 "알킬"의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, n -부틸, 3차 부틸, 이소펜틸, n -펜틸, 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본 명세서를 통해 사용된 바와 같이, 탄소 원자와 같은 원자의 바람직한 개수는 예를 들어 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미하는 어구 " C_x-C_y 알킬"로 나타낼 것이다. 유사한 용어가 다른 바람직한 용어 및 범위에도 적용될 것이다.

본원에 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 의미하며, 이는 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예로서 비닐, 알릴 등과 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 의미하며, 이는 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 예로서 에티닐 등과 이의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 바람직하게는 1 내지 10개 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 본원에 정의된 알킬렌 기는 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 "알킬렌"의 예에는 메틸렌, 에틸렌, n -프로필렌, n -부틸렌 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지고, 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예에는 비닐렌, 알릴렌 또는 2-프로필렌 등과 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "알키닐렌"은 바람직하게는 1 내지 10개 탄소 원자를 가지고, 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예에는 에티닐렌 등과 이의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 시클로알킬이 부착될 수 있게 하는 알킬렌 링커를 임의로 포함하고, 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환된 비방향성 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. "시클로알킬" 기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다. 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 임의로 치환된 융합된 폴리시클릭 탄화수소 포화된 고리 및 방향족 고리계, 즉 최대 개수 미만의 비누적 이중 결합을 가지는 폴리시클릭 탄화수소, 예를 들어 포화된 탄화수소 고리(예를 들어 시클로펜틸 고리)가 방향족 고리(여기서 벤젠 고리와 같은 "아릴")과 융합되어 예를 들어 인단과 같은 기를 형성하는 경우를 포함한다.

본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 시클로알케닐이 부착되게 할 수 있는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환된 비방향성 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. "시클로알케닐" 기의 예에는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "시클로알킬렌"은 본 발명 내에 포함된 다수의 치환기로 임의로 치환된 2가의 비방향족 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. "시클로알킬렌"기의 예에는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌, 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "시클로알케닐렌"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 본 발명 내에 포함되는 다수의 치환기로 임의로 치환된 2가의 비방향족 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. "시클로알케닐렌" 기의 예에는 시클로프로페닐렌, 시클로부테닐렌, 시클로펜테닐렌, 시클로헥세닐렌, 시클로헵테닐렌 및 이들의 치환된 형태가 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 하나 이상의 불포화를 함유하고 또한 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 모노- 또는 폴리시클릭 고리 시스템을 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 N, O, 및/또는 S를 포함하고, N-산화물, 황산화물 및 이산화물을 포함한다. 바람직하게는 고리는 3 내지 12개 원자를 가지고 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화를 가진다. 다수의 치환은 본 정의 내에 포함된다. 이러한 고리는 하나 이상의 다른 "헤테로시클릭" 고리(들) 또는 시클로알킬 고리(들)에 임의로 융합될 수 있다. "헤테로시클릭" 기의 예에는 테트라하이드로푸란, 피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라하이드로티오피란, 및 테트라하이드로티오펜이 제한 없이 포함된다.

본원에 사용된 용어 "아릴"은 임의로 치환된 벤젠 고리 또는 임의로 치환된 융합된 벤젠 고리계, 예를 들어 안트라센, 페난트라센, 또는 나프탈렌 고리계를 의미한다. 다수의 치환이 본 정의 내에 포함된다. "아릴" 기의 예에는 페닐, 2-나프틸, 1-나프틸, 및 이들의 치환된 유도체가 제한 없이 포함된다.

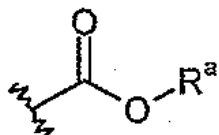
본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 임의로 치환된 모노시클릭 5 내지 7개 원 방향족 고리 또는 이러한 방향족 고리 2개를 포함하는 임의로 치환된 융합된 비시클릭 방향족 고리계를 의미한다. 이러한 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 질소, 황, 및/또는 산소 원자를 함유하고, 이 경우에 N-산화물, 황 산화물 및 이산화물은 허용가능한 헤테로원자 치환체이다. 다수의 치환체는 본 정의 내에 포함된다. 본원에 사용된 "헤테로아릴"기는 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 및 이들의 치환된 형태를 제한 없이 포함한다.

본원에 사용된 용어 "할로젠"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상이 할로젠으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 본 발명에 유용한 분지쇄 또는 직쇄 "할로알킬" 기의 예에는 하나 이상의 할로젠 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 및 t-부틸이 제한 없이 포함된다. 용어 "할로알킬"은 퍼플루오로알킬기 등과 같은 치환체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

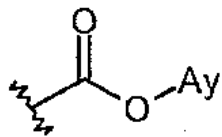
본원에 사용된 용어 "알콕시"는 $-OR^a$ 기(R^a 는 상기 정의된 알킬이다)를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 하기와 같은 기를 의미한다:



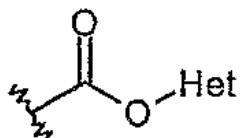
상기 식에서 R^a 는 본원에 정의된 바와 같은 알킬기이다.

본원에 사용된 용어 "아릴옥시카르보닐"은 하기와 같은 기를 의미한다:



상기 식에서 Ay는 본원에 정의된 바와 같은 아릴기이다.

본원에 사용된 용어 "헤테로아릴옥시카르보닐"은 하기와 같은 기를 의미한다:



상기 식에서, Het는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기이다.

본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-\text{NO}_2$ 기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-\text{CN}$ 기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "아지도"는 $-\text{N}_3$ 기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "아실"은 $\text{R}^b\text{C}(\text{O})-$ (R^b 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고, 각각은 본원에 정의된 바와 같다)를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=\text{O}$ 기를 의미한다.

또한, 본 명세서 전반을 통해 본원에 사용된 어구 "임의로 치환된" 또는 이의 변형태는 하나 이상의 치환체 기를 가지는 다수의 치환체를 포함하는 임의의 치환체를 의미한다. 상기 어구는 본원에 기술되고 도시된 치환체를 복제하는 것으로 해석되어서는 안된다. 임의의 치환체의 예에는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 알콕시, 알콕시카르보닐, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 니트로, 아릴(이는 추가로 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 헤테로아릴(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 아릴설폰(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 헤테로아릴설폰(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 아릴옥시(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 헤테로아릴옥시(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 아릴옥시카르보닐(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 헤테로아릴옥시카르보닐(이는 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다), 또는 $-\text{N}(\text{R}^*)_2$ (여기서 각 R^* 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알킬설폰, 아릴설폰, 또는 헤테로아릴설폰으로부터 선택되고, 여기서 이러한 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 치환될 수 있거나, 두 개의 R^* 는 합쳐져서 고리를 형성하고, 이 고리는 임의로 추가의 헤테로원자를 가지고, 임의로 하나 이상의 불포화를 가지고, 임의로 아실, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬설폰, 시아노, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시 또는 니트로로 추가로 치환된다)를 포함한다.

화학식(I)의 화합물은 다형성으로 공지된 특징인 하나 초과로 형태로 결정화될 수 있고, 이러한 다형성 형태("다형체")는 화학식(I)의 범위 내에 있다. 다형성은 일반적으로 온도, 압력 또는 둘 모두의 변화에 반응으로 일어날 수 있다. 다형성은 또한 결정화 공정의 변형으로 유발될 수 있다. 다형성은 X-선 회절 패턴, 가용성, 및 녹는점과 같은 당업계에 공지된 다양한 물리적 특성에 의해 구별될 수 있다.

본원에 기술된 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하거나 그렇지 않으면 다수의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 범위는 입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상 이성질체, 또는 거울상 이성질체/부분입체이성질체적으로 강화된 혼합물(enantiomerically/diastereomerically enriched mixture)을 포함한다. 또한, 본 발명의 범위내에 화학식(I)로 표시되는 화합물의 개별적인 이성질체 뿐만 아니라 이의 임의의 전체적으로 또는 부분적으로 평형된 혼합물을 포함한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 키랄 중심이 전화(invert)되는 이들의 이성질체와의 혼합물로서 상기 화학식으로 표시된 화합물의 개별적인 이성질체를 포함한다.

절대적인 것은 아니지만 통상적으로 본 발명의 염은 약제학적 허용 염이다. 용어 "약제학적 허용 염" 내에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 비독성 염을 의미한다. 본 발명의 화합물의 염은 산부가염을 포함할 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이설페이트, 바이타르타레이트, 보레이트, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸말레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 클루타메이트, 글리콜릴라르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라마민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 모노포타슘 말리에이트, 모노포타슘 말리에이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 파코네이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 포타슘, 살리실레이트, 나트륨, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 탄네이트, 테로클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리메틸암모늄 및 발레레이트 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되지 않는 다른 염이 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있고, 이들은 본 발명의 추가의 측면을 형성하는 것으로 고려되어야 한다.

본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용질(본 발명에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 또는 생리적 작용성 유도체) 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 복합체를 의미한다. 본 발명을 위하여 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 한다. 적합한 용매의 비제한적인 예에는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 제한 없이 포함된다. 바람직하게는 사용된 용매는 약제학적 허용 용매이다. 적합한 약제학적 허용 용매의 비제한적 예에는 물, 에탄올, 및 아세트산이 포함된다. 가장 바람직하게는 사용된 용매는 물이다.

본원에 사용된 용어 "생리학적 작용성 유도체"는, 포유동물에 투여시에 본 발명의 화합물 또는 이들의 활성 대사물질을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적 허용 유도체를 의미한다. 이러한 유도체, 예를 들어 에스테르 및 아미드는 과도한 실험 없이 당업자에게 명확할 것이다. 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principle and Practice]의 교시내용을 참조할 수 있고, 이는 생리적 작용성 유도체를 교시하는 범위까지 본원에 참조로 통합된다.

본원에 사용된 용어 "유효량"은 예를 들어 연구원 또는 임상의에 의해 구하고자 하는 조직, 기관, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 약물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 이러한 양을 투여받지 못한 해당 피검체에 비하여 질병, 질환 또는 부작용의 상승된 치료, 치유, 예방 또는 개선 또는 질병 또는 질환의 진행 속도를 감소시키는 임의의 양을 의미한다. 이 용어는 또한 정상적인 생리 작용을 증강시키는데 유효한 양을 범위 내에 포함한다. 치료용으로, 화학식(I)의 화합물 뿐만 아니라 이들의 염, 용매화물, 및 생리적 작용성 유도체의 치료적 유효량은 원료 화합물로서 투여될 수 있다. 또한, 활성 성분은 약제 조성물로서 제시될 수 있다.

따라서, 본 발명은 추가로 유효량의 화학식(I)의 화합물, 이들의 염, 용매화물, 및 생리적 작용성 유도체, 및 하나 이상의 약제학적 허용 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 화학식(I)의 화합물 및 이들의 염, 용매화물, 및 생리적 작용성 유도체는 본원에 기술된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)이 제형의 다른 성분과 용화성이고 약제 조성물의 투여자에 해롭지 않다는 의미로 허용될 수 있어야 한다.

본 발명의 다른 측면에 따르면, 또한 화학식(I)의 화합물 또는 이들의 염, 용매화물 및 생리적 작용성 유도체를 하나 이상의 약제학적 허용 담체, 희석제, 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는 약제 제형의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 많은 요인에 따라 다를 것이다. 예를 들어, 투여자의 종, 연령, 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 질환 및 이의 경증, 제형의 특성 및 투여 경로가 고려되어야 하는 모든 요인이다. 치료적 유효량은 궁극적으로 해당 의사 및 수의사의 재량에 따를 것이다. 그럼에도 불구하고, 프레일티(frailty)에 걸린 인간의 치료를 위한 화학식(I)의 화합물의 유효량은 일반적으로 1일당 0.1 내지 100 mg/kg 투여자(포유동물) 체중의 범위이어야 한다. 보다 통상적으로 유효량은 1일당 1 내지 10 mg/kg 체중의 범위이어야 한다. 따라서, 70kg 성체 포유동물을 경우에 1일당 실제 양은 일반적으

로 70 내지 700mg일 것이다. 이 양은 1일당 1회 투여량으로 투여되거나 수회(예를 들어 2, 3, 4, 5회 이상)의 분할 투여량(sub-dose)으로 투여되어 총 1일 투여량은 동일하게 되도록 한다. 이들의 염, 용매화물 또는 생리적 작용성 유도체의 유효량은 화학식(I)의 화합물 그 자체의 유효량의 비율에 따라 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 본원에 언급된 다른 질환의 치료를 위해 적절할 것이다.

약제학적 제제는 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 비제한적인 예로서, 치료될 질병, 투여 경로, 및 환자의 나이, 체중 및 상태에 따라, 0.5 mg 내지 1 g의 화학식 (I)의 화합물을 함유할 수 있다. 바람직한 단위 투여량 제제는 진술한 바와 같은 1일 용량 또는 준용량의 활성 성분을 함유하거나 또는 적당한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 이러한 약학적 제제는 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

약학적 제제는 임의의 적당한 경로, 예컨대 경구(협측 또는 설하 포함), 직장, 비측, 국소(협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 또는 피내) 경로 등을 통해 투여하기에 적당한 형태로 제조될 수 있다. 이러한 제제는 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조할 수 있는데, 그 예에는 활성성분을 담체 또는 부형제와 배합하는 방법이 있다. 본 발명을 제한하려 의도하지 않는 예로서, 특정 질병 및 질환과 관련하여, 본 발명의 화합물은 유용한 특정 경로가 다른 것에 대해 바람직할 것이라고 사료된다. HPV 감염과 종종 관련되는 신체적 증상을 기초로 하여, 직장, 국소, 또는 질의 투여 경로가 바람직할 수 있다. 한 예로서, 자궁경부 이형성증의 치료 또는 예방용으로, 바람직한 경로는 질 경로일 수 있다.

경구 투여용으로 제조된 약학적 제제는 캡슐 또는 정제; 산제 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용제 또는 현탁제; 식용 포말제 또는 휘제(whip); 또는 수중유 액상 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전과 같은 독립된 단위로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여 제제인 경우, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구용의 무독성 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 일반적으로, 산제는 화합물을 적당한 미세 크기로 분쇄한 뒤, 유사하게 분쇄된 전분이나 만니톨과 같은 식용 탄수화물 등의 적절한 약제학적 담체와 혼합하여 제조한다. 추가로, 향료, 보존제, 분산제 및 착색제를 첨가할 수도 있다.

캡슐은 산제, 액상제, 또는 현탁제 혼합물을 제조하고, 젤라틴 또는 일부 다른 적절한 외피 물질에 캡슐화시켜 제조한다. 캡슐화 조작 전에 추가로 콜로이드성 실리카, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 고품 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 및 활주제를 혼합물에 첨가할 수도 있다. 캡슐 섭취시 약제의 흡수율을 향상시키기 위해, 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨과 같은 붕해제 또는 용해제도 첨가할 수 있다. 또한, 바람직하거나 필요하다면 적당한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제도 상기 혼합물에 첨가할 수 있다. 적당한 결합제의 예로는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리메틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투여량 형태에 사용되는 윤활제에는 예를 들어, 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등이 있다. 붕해제에는 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

정제는 예를 들어 산제 혼합물을 제조하고, 과립화 또는 슬러지화한 뒤, 윤활제와 붕해제를 첨가한 다음 정제로 압축하여 제조한다. 산제 혼합물은 적당한 분쇄된 화합물을 진술한 바와 같은 희석제 또는 기체와 혼합하여 제조한다. 임의적인 성분은 카르복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제, 파라핀과 같은 용액 지연제, 4차염과 같은 흡수 촉진제 및/또는 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 같은 흡수제를 포함한다. 이러한 산제 혼합물은 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화한 뒤 스크린을 통해 압출시켜 습식과립화할 수 있다. 과립화의 대안으로서, 산제 혼합물은 정제기를 통해 통과시키면 파쇄시 과립이 되는 불완전 형태의 슬러그(slug)가 된다. 이러한 과립은 정제 성형 다이에 점착되지 않도록 스테아르산, 스테아르산염, 탈크 또는 광유의 첨가를 통해 윤활처리될 수 있다. 이와 같이 윤활처리된 혼합물은 그 다음 정제로 압착된다. 또한, 본 발명의 화합물은 자유 유동성의 불활성 담체와 배합한 뒤 상기 과립화 또는 슬러그화 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압착시킬 수도 있다. 셀락의 밀봉 코팅, 당이나 중합체 물질의 코팅 및 왁스의 광택 코팅을 포함하는 투명 또는 불투명 보호 코팅이 제공될 수 있다. 이러한 코팅에 다른 단위 투여량과 구별짓기 위한 염료를 첨가할 수도 있다.

용제, 시럽 및 엘릭시르와 같은 경구용 유체는 제공되는 양에 소정량의 화합물이 함유되도록 단위 투여량 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 예를 들어 적당한 향의 수용액에 화합물을 용해시켜 제조할 수 있는 한편, 엘릭시르는 무독성 알코올 매개체를 사용하여 제조한다. 현탁제는 일반적으로 무독성 매개체에 화합물을 분산시켜 제조할 수 있다. 또한, 에톡시화된 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르와 같은 용해제 및 유화제, 보존제, 페퍼민트 오일과 같은 향료 첨가제 또는 천연 감미제 또는 사카린이나 다른 합성 감미제 등도 첨가할 수 있다.

경구 투여용의 단위 투여량 제제는 적당한 경우 마이크로캡슐화할 수도 있다. 이러한 제제는 방출을 연장시키거나 지속시키기 위해, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등에 매립 또는 코팅시켜 제조할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물, 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체는 리포솜 전달 시스템 형태로 투여할 수 있는데, 그 예에는 소형 단층판 소포, 대형 단층판 소포 및 다층판 소포가 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로 제조할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물, 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체는 또한 개별적인 담체로서 모노클론 항체를 사용하여, 여기에 화합물 분자를 커플링시켜 전달할 수 있다.

화합물은 또한 표적가능한 약물 담체인 가용성 중합체와 커플링시켜도 좋다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르트아미드페놀 또는 팔리토일 잔기가 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리리신이 있다. 또한, 화합물은 약물의 조절 방출에 유용한 생체분해성 중합체 군에 커플링시켜도 좋은데, 그 예에는 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트 및 가교성 또는 양극성 하이드로겔 블록 공중합체가 있다.

경피 투여용의 약학적 제제는 수용체의 상피에 지속적인 시간 동안 충분히 접촉시키기 위한 개별 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 이러한 패치로부터 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6):318(1986)]에 일반적으로 기술된 바와 같은 이온삼투요법을 통해 전달될 수 있으며, 상기 문헌은 이러한 전달 시스템과 관련된 바와 같은 문헌으로서 본원에 포함된다.

국소 투여용으로 제조된 약학적 제제는 연고, 크림, 현탁제, 로션, 산제, 용제, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로 조제될 수 있다.

눈이나 다른 외부 조직, 예컨대 입과 피부를 치료하기 위한 목적인 경우, 제제는 국소 연고 또는 크림으로 적용될 수 있다. 연고로 조제할 때, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고 기제와 함께 이용할 수 있다. 대안적으로는, 활성 성분은 수중유 크림 기제 또는 유중수 기제와 크림으로 조제될 수 있다.

눈에 국소 투여하기 위한 약학적 제제에는 활성 성분이 적당한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안제가 포함된다.

입에 국소 투여하기 위한 약학적 제제에는 로젠즈(lozenges), 파스틸(pastilles) 및 구강 세정제가 있다.

담체가 고체인 비측 투여용으로 제조된 약학적 제제에는 입자 크기가 예컨대 20 내지 500 마이크로미터인 거친 산제를 포함한다. 산제는 코 흡입 방식으로 투여되는, 즉 산제 용기를 코 밑까지 가깝게 놓고 비측 통로를 통해 빠르게 흡입시켜 투여된다. 담체가 액체로서 비측 스프레이 또는 비측 점액제로서 투여하기에 적당한 제제에는 활성 성분의 수용액 또는 오일 용액이 포함된다.

흡입에 의해 투여하기에 적당한 약학적 제제에는 미세 입자 가루 또는 미스트가 포함되는데, 이것은 다양한 종류의 계량 용량 압축된 에어로졸, 네블라이저 또는 취입기를 이용하여 발생시킬 수 있다.

직장 투여용으로 제조된 약학적 제제는 좌약 또는 관장제로 제공될 수 있다.

질 투여용으로 제조된 약학적 제제는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말제 또는 스프레이 제제로 제공될 수 있다.

비경구 투여용으로 제조된 약학적 제제에는 산화방지제, 완충제, 정균제 및 대상 수용체의 혈액과 등장성인 제제를 만들어 주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용제; 및 현탁화제 및 농후제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁제가 포함된다. 이러한 제제는 밀봉 앰플 및 바이알과 같은 단위 용량이나 다회용량 용기에 제공될 수 있고, 사용 직전에 주사용수와 같은 멸균 액상 담체의 첨가만이 필요한 동결건조된 상태로 보관될 수 있다. 이러한 즉석식 주사 용제 및 현탁제는 멸균 산제, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

제제는 전술한 특정 성분 외에 당해 제제 종류에 관해 당해 기술분야에 통상적인 다른 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어 경구 투여에 적당한 제제는 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물, 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체는 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물(들) 및 다른 약제학적 활성제(들)는 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있으며, 개별적으로 투여되는 경우, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적 활성제(들)의 양 및 상대적인 투여 타이밍은 요망되는 조합된 치료 효과를 달성하기 위하여 선택될 것이다. 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것은 (1) 화합물 둘모두를 포함하는 단일 약제 조성물; 또는 (2) 화합물들 중 하나를 각각 포함하는 개별적인 약제 조성물에서 수반되는 조합으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 조합은 순차적인 방식에서 개별적으로 투여될 수 있으며, 여기서, 하나의 치료제를 먼저 투여하고 두번째로 다른 것을 투여하거나 역으로 투여한다. 이러한 순차적 투여는 시간적으로 가깝거나 시간적으로 떨어질 수 있다.

본 발명의 화합물은 광범위한 질환 및 질병의 치료에 사용될 수 있으며, 이와 같이, 본 발명의 화합물은 이러한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방에 유용한 다양한 다른 적절한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 치료는 HPV 감염의 특성 및 타입에 따를 것이다. 상기에서 상세하게 기술된 바와 같이, 사마귀 치료는 제거적 접근 및 의학적 접근으로 절단될 수 있다. 본 발명의 화합물은 각각의 접근 또는 둘모두의 접근으로 조합될 수 있다.

제거 방법은 고전적인 외과적 수술 및 전기건조법, 레이저 또는 액체 질소에 의한 파괴를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이러한 방법과 관련되거나 이러한 방법 후 재발시에 사용될 수 있다.

대안적으로, 본 발명은 다양한 세포독성제 또는 항바이러스제를 포함하는 다른 의학 치료제와 조합될 수 있다. 본 발명을 제한하려고 의도되지 않는 예로서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 예를 들어, 5-플루오로우라실, 레티노산, 포도필린, 포도피록스, 각질용해제, 예를 들어, 살리실산 및/또는 락트산, 함텐, 예를 들어 디펜시프론(DPC), 스쿠아르산 디부틸 에스테르(SADBE) 또는 디니트로클로로벤젠(DNCB), 포르말린, 국소 트리클로로아세트산, 국소 트레티노인, 시도포비어, 레시퀴모드 및/또는 사이토카인, 예를 들어 인터페론 알파-2b와 조합될 수 있다.

본 발명의 한 양태는 (아데노바이러스, 파포바이러스, 레트로바이러스를 포함하는) 종양 바이러스, 및 특히 아데노바이러스 및 파포바이러스 패밀리의 소 DNA 종양 바이러스(폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스), 및 더욱 구체적으로 파필로마 바이러스 감염을 치료 또는 예방함을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 화합물의 용도이다. 본 발명은 치료를 필요로 하는 피검체에 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 투여함을 포함한다.

더욱 상세하게는, 본 발명은 파필로마 바이러스 감염과 관련된 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 포함한다. 이들 질병 및 질환은 사마귀(예를 들어, 발바닥 사마귀), 생식기 사마귀, 재발성 호흡기 유두종증(예를 들어, 후두 유두종), 또는 파필로마 바이러스 감염과 관련된 암을 포함한다. 파필로마 바이러스 감염과 관련된 암은 항문생식암(예를 들어, 경부, 항문 및 항문주위, 외음부, 질, 음경암), 두경부암(예를 들어, 구강인두 영역 및 식도암), 및 피부암(예를 들어, 기저세포 암종 및 편광상피세포 암종)을 포함한다. 본 발명은 치료를 필요로 하는 피검체에 치료학적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 생리학적 작용성 유도체를 투여함을 포함한다.

본 발명의 화합물은 공지된 표준 합성 방법을 포함하는, 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술된 일반적인 합성 방법을 하기와 같으며, 본 발명의 특정 화합물은 실시예에서 제조된다.

하기에서 기술된 모든 예에서, 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기는 필요한 경우 합성 화학의 일반적인 원리에 따라 사용된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법((T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 보호기와 관련된 참고문헌에 의해 포함됨)에 따라 조작된다. 이들 기는 당업자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 공정 및 반응 조건의 선택 및 이들 수행의 순서의 선택은 화학식 (I)의 화합물의 제조와 동일할 것이다.

당업자는 입체중심(stereocenter)가 화학식 (I)의 화합물에 존재하는 것으로 인식될 것이다. 따라서, 본 발명은 모든 가능한 입체이성질체를 포함하며 라세믹 화합물 뿐만 아니라 개개의 거울상 이성질체를 포함한다. 화합물이 단일 거울상 이성질체로 요구되는 경우, 이는 입체특이적 합성에 의해, 최종 산물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해, 또는 당업계에서 공지된 바와 같은 키랄 크로마토그래픽법에 의해 수득될 수 있다. 최종 산물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 당업계에서 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 영향을 줄 수 있다[참조, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), 입체화학 관련된 참고문헌에 의해 포함됨].

실험 부분

약어:

본원에 사용된 이러한 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 기호 및 약정은 최신 과학 문헌, 예를 들어 문헌[the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것들과 일치한다. 구체적으로, 하기 약어가 실시예 및 본원 명세서 전반에 사용될 수 있다.

g(그램) mg(밀리그램)

L(리터) mL(밀리리터)

μL(마이크로리터) psi(인치 제곱당 하운드)

M(몰랄) mM(밀리몰랄)

Hz(헤르쯔) MHz(메가헤르쯔)

mol(몰) mmol(밀리몰)

RT(실온) h(시간)

min(분) TLC(박막 크로마토그래피)

mp(녹는점) RP(역상)

Tr(체류 시간) TFA(트리플루오로아세트산)

TEA(트리에틸아민) THF(테트라하이드로푸란)

TFAA(트리플루오로아세트산 무수물) CD₃OD(중수소화 메탄올)

CDCl₃(중수소화 클로로포름) DMSO(디메틸설폭시드)

SiO₂(실리카) atm(대기)

EtOAc(에틸 아세테이트) CHCl₃(클로로포름)

HCl(염산) Ac(아세틸)

DMF(N,N-디메틸포름아미드) Me(메틸)

Cs₂CO₃(세슘 카르보네이트) EtOH(에탄올)

Et(에틸) tBu(3차 부틸)

MeOH(메탄올).

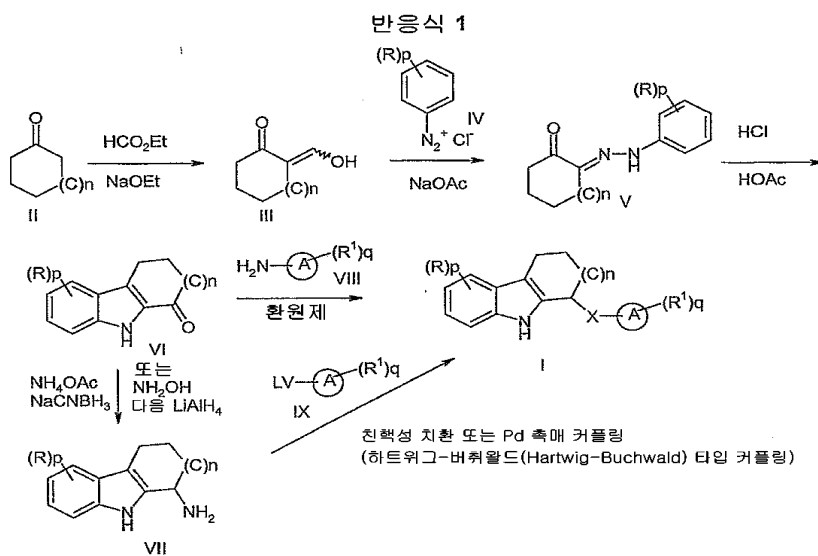
다르게 표시하지 않는 한, 모든 온도는 °C(섭씨)로 표현된다. 다르게 언급되지 않는 한 모든 반응은 실온에서 수행된다.

^1H NMR 스펙트럼은 바리안 VXR-300, 바리안 유니티-300, 바리안 유니티-400 장치, 또는 제네랄 일렉트릭 QE-300상에서 기록되었다. 화학적 쉬프트는 100만 분의 1(ppm, δ 유닛)으로 표현된다. 커플링 상수는 헤르츠(Hz)의 단위이다. 분할 패턴은 명확한 다중도를 기술하고 s(단일체), d(이중체), t(삼중체), q(사중체), m(다중체), 또는 br(광역)으로 나타낸다.

질량 스펙트럼은 대기압 화학 이온화 (APCI) 또는 전자분무 이온화(ESI)를 사용하여 마이크로매스 Ltd., 알트리참, UK의 마이크로매스 플랫폼 또는 ZMD 질량 분광계상에서 얻었다.

분석용 박막 크로마토그래피는 분리할 수 없거나 완전한 규명을 하기엔 너무 불안정한 중간체(들)의 정제를 증명하고 반응(들)의 진행을 추적하기 위하여 사용하였다.

화학식(I)의 화합물(공통된 용어는 상기 정의된 바와 같고, LV는 할로젠(F, Cl, Br, I), SOAy, SO_2Ay , SOR^a , SO_2R^a 와 같은 이탈기이고, 여기서 R^a 는 알킬기이다)은 하기 반응식 1에 도시된 바와 같은 방법에 의해 편리하게 제조될 수 있다:



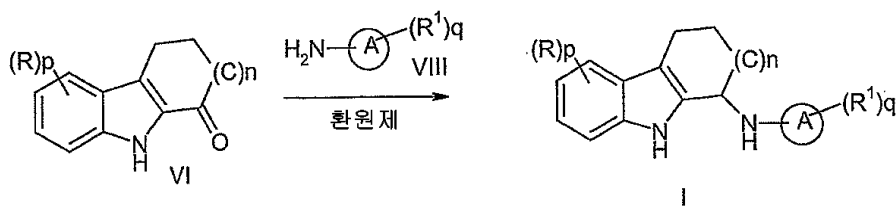
일반적으로, 화학식(I)의 화합물(LV가 상기 정의된 바와 같은 이탈기이고, X가 NH이다(모든 화학식 및 모든 다른 문자는 상기 정의된 바와 같다)을 제조하는 방법은 하기의 단계를 포함한다:

- 화학식(II)의 화합물을 에틸 포르메이트와 반응시키는 단계;
- 화학식(III)의 화합물을 화학식(IV)의 디아자화합물과 반응시키는 단계;
- 화학식(V)의 화합물을 인돌화하여 화학식(VI)의 화합물을 제조하는 단계;
- 화학식(VI)의 화합물을 환원성 아민화하여 화학식(VII)의 화합물을 형성하는 단계;
- 화학식(VII)의 화합물로부터 친핵성 치환 또는 팔라듐 촉매된 커플링조건을 사용하여 화학식(I)의 화합물을 형성하는 단계.

대안적으로,

- 화학식(VI)의 환원성 아민화를 통해 화학식(I)의 화합물을 형성하는 단계.

보다 구체적으로, 화학식(I)의 화합물(모든 문자는 상기 정의된 바와 같다)은 환원제의 존재 하에 화학식(VIII)의 아민과 화학식(VI)의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다:



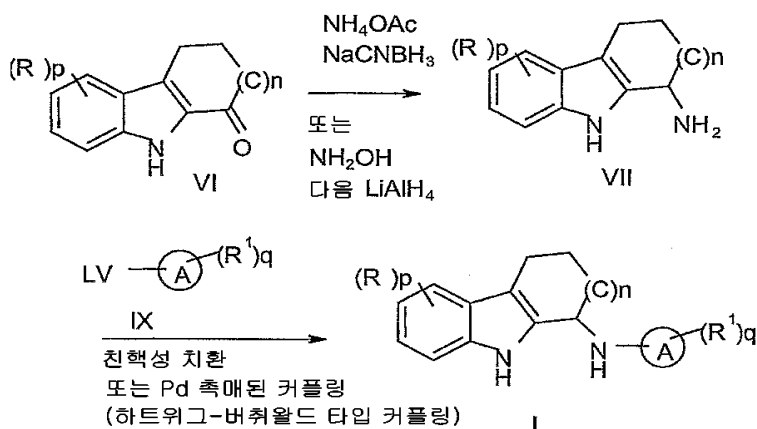
또한, 여기서 모든 문자는 본원에 정의된 바와 같다.

반응은 이민이 물의 제거를 가능하게 하는 조건에서 형성되고 환원반응이 후속하는 두 단계 방법으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 이 반응은 연쇄적으로 또는 동시에 아민(VII) 및 환원제를 첨가함에 의해 하나의 반응조(pot)에서 수행될 수 있다.

두 단계 방법을 위하여, 통상 화학식(VI)의 화합물은 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에 용해되고, 동량 또는 과량의 화학식(VIII)의 아민을 첨가하고, 파라톨루엔설폰산과 같은 산 촉매의 임의의 첨가가 후속한다. 반응은 물의 공비 제거를 위하여 환류하에 가열된다. 임의로, 분자체 또는 탈수화제 예를 들어 트리메틸오르쏘포르메이트가 물의 제거를 위해 사용될 수 있다.

이민은 분리되거나 다음 단계를 위해 바로 사용될 수 있다. 이민은 적합한 용매 중에 용해되고 환원제의 첨가에 의해 제거된다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올 등과 같은 저급 알코올, 테트라하이드로푸란, 또는 당업계에 공지된 유사한 용매를 포함한다. 적합한 환원제는 소듐 시아노보로하이드라이드, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 보란-테트라하이드로푸란 착물, 소듐 보로하이드라이드 등을 제한 없이 포함한다.

1 반응조 방법(one pot process)을 위하여, 화학식(VI)의 화합물을 불활성 용매 중에 용해하였다. 화학식(VIII)의 아민을 이 용액에 첨가하고 후속하여 적합한 환원제를 첨가한다. 반응은 임의로 약 50-150°C로 가열될 수 있다. 적합한 용매는 디클로로메탄, 디클로로에탄 등을 제한 없이 포함한다. 적합한 환원제는 소듐 시아노보로하이드라이드, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드 등을 제한 없이 포함한다.



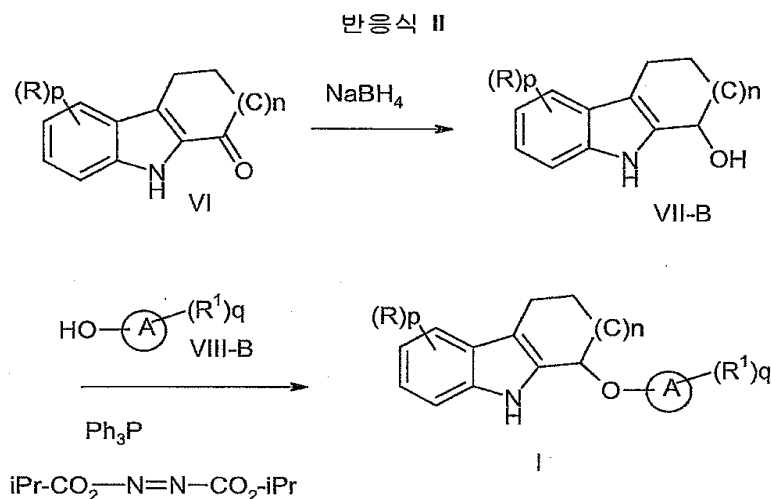
대안적으로, 화학식(I)의 화합물은 화학식(VII)의 아민으로부터 형성될 수 있다. 불활성 용매 중에서 암모늄 염 및 환원제로, 임의로 가열하면서, 화학식(VI)의 화합물을 처리하여 화학식(VII)의 아민을 수득한다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등을 제한 없이 포함한다. 적합한 환원제는 소듐 시아노보로하이드라이드, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드 등을 제한 없이 포함한다. 적합한 암모늄 염은 암모늄 아세테이트, 암모늄 포르메이트 등을 제한 없이 포함한다. 화학식(VII)의 아민은 또한 화학식(VI)의 화합물을 하이드록실아민으로 처리하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드 등을 제한 없이 포함하는 적합한 환원제로 환원시켜 형성될 수 있다.

화학식(VII)의 화합물을 화학식(IX)의 화합물로 축합하여 화학식(I)의 화합물을 수득한다. 이러한 축합반응은 임의로 가열하면서 또는 마이크로파 중에서 용매의 존재하에 또는 니트(neat) 상태로 수행될 수 있다. 적합한 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 1-메틸-2-피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴, 니트로메탄 등을 제한 없이 포함한다. 임의로, 염기가 축합반응에 첨가될 수 있는 데 적합한 염기의 예에는 소듐 카르보네이트, 소듐 디카르보네이트, 트리에틸아민 등이 포함된다.

또한, 상기 도시된 바와 같이, 화학식(VII)의 아민은 화학식(IX)의 화합물과 커플링되어 화학식(I)의 화합물을 수득하고, 이때 당업계에서 인식되는 바와 같은 적절한 Pd-촉매된 커플링이 사용된다.

화학식(VI)의 화합물은 문헌[J. Med. Chem. 1973, 16, 425 및 J. Org. Chem. 1968, 32, 1265]에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조된다.

당업자에 의해 인식될 바와 같이, 화학식(I)의 화합물은 다른 화학식(I)의 화합물로 전환될 수 있다.



일반적으로 X가 O인 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법은 하기로 구성된다:

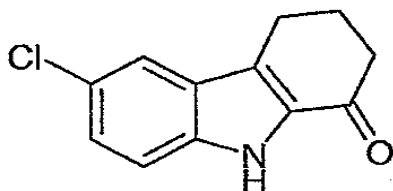
1. 화학식(VI)의 화합물의 환원으로 화학식 VII-B의 화합물 수득
2. 화학식 VII-B의 화학식 VIII-B와의 반응으로 화학식(I)의 화합물(모든 가변 치환기는 본원에 정의된 바와 같다) 수득.

보다 구체적으로, 화학식(VII-B)의 화합물(모든 문자는 상기 정의된 바와 같다)는 화학식(VI)의 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다. 적합한 환원제에는 소듐 보로하이드라이드, 보란테트라하이드로푸란 착물 등이 제한 없이 포함된다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로푸란 등을 포함한다. 화학식(I)의 화합물은 디에틸 아조디카르복실레이트 또는 디이소프로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀의 존재 하에 화학식(VII-B)의 화합물의 화학식(VIII-B)의 화합물과의 반응에 의해 형성될 수 있다.

적합한 용매는 테트라하이드로푸란 등을 포함한다.

실시예

실시예 1: 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온

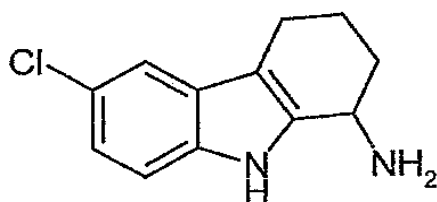


a) 시클로헥산-1,2-디온 (4-클로로페닐)하이드라존. 냉각된 (0°C) 농축 염산 (5 mL) 중의 4-클로로아닐린 (5.6 g, 44 mmol) 용액에 물 (10 mL)에 용해된 아질산나트륨 (3.0 g, 44 mmol)을 20분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반시켰다. 별개 플라스크에서, 메탄올 (30 mL) 중의 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논(참조: Organic Syntheses, Collective Vol 4, 1963, pg. 536) (5.0 g, 40 mmol)의 냉각된 용액을 물 (25 mL) 중의 아세트산 나트륨 (8.3 g, 101 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물을 20분 동안 0°C에서 교반시키고, 디아조늄 염 슬러리를 첨가하였다. 합쳐진

혼합물을 10 내지 15분 동안 교반시키고 여과에 의해 수집하여 에탄올로 적정하고, 여과로 수집하여 시클로헥산-1,2-디온 (4-클로로페닐)하이드라존 (4.6 g, 49% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 7.29 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H).

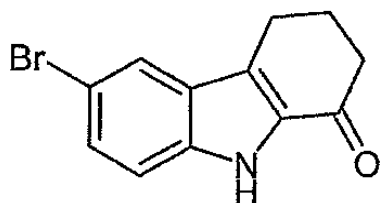
b) 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온. 염산 (2 mL) 및 아세트산 (8 mL) 중의 시클로헥산-1,2-디온 (4-클로로페닐)하이드라존 (2.3 g, 9.7 mmol) 용액을 20분 동안 120°C 에서 가열하였다. 혼합물을 약간 냉각시키고 열음물로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (1.9 g, 88% 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.78 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.13 (q, 2H); MS m/z 220 ($M+1$).

실시예 2: 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민.



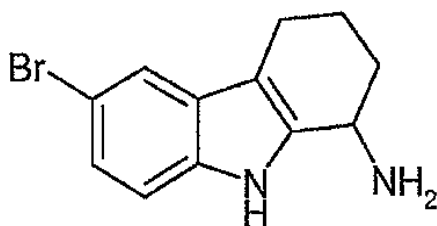
메탄올 (9 mL) 중의 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (500 mg, 2.3 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (1.8 g, 23 mmol) 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드 (720 mg, 11.5 mmol)를 첨가하였다. 15 시간 동안 60°C 에서 가열시킨 후에 혼합물을 냉각시키고 pH = 1일 때까지 농축 염산으로 처리하였다. 유성층을 감압하에 제거하고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 에틸 아세테이트 및 메탄올 중에 용해시키고 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 상을 분리하고 유성층을 농축하여 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (260 mg, 52% 수율)을 밝은 갈색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.90 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.50 (m, 1H); MS m/z 221 ($M+1$).

실시예 3: 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온



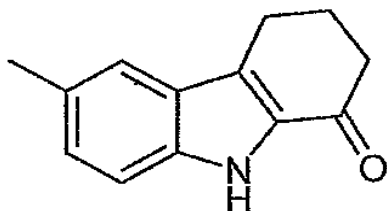
6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온을 브로모아닐린 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논으로부터 실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.27 (퀀트, 2H); MS m/z 265 ($M+1$).

실시예 4: 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



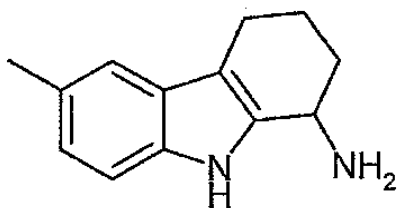
6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 실시예 2에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.66 (m, 1H); MS m/z 266 ($M+1$).

실시예 5: 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온



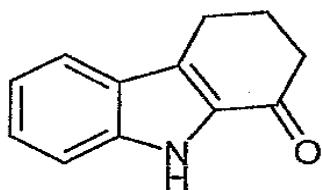
6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온을 p-톨루이딘 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논으로부터 실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 황갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (퀀트, 2H); MS m/z 220 ($M+1$).

실시예 6: 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



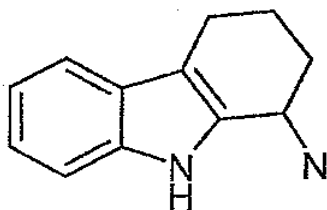
6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 실시예 2에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.5 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.65 (m, 1H); MS m/z 201 ($M+1$).

실시예 7a: 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온



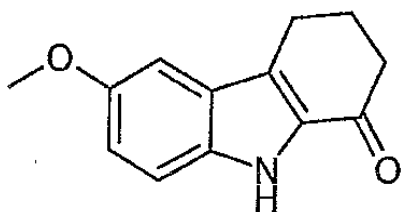
2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온을 아닐린 (2.9 g, 31 mmol) 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논 (3.5 g, 28 mmol)으로부터 실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 2.5 g (49%)의 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.6 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.15 (퀀트, 2H); MS m/z 186 ($M+1$).

실시예 7b: 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



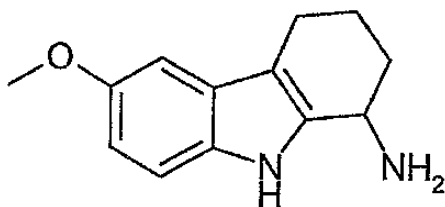
에탄올 (20 mL) 중의 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (1.5 g, 8.10 mmol) 용액에 물 (10 mL) 중의 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.13 g, 16.2 mmol)과 물 (10 mL) 중의 아세트산 나트륨 (2.19 g, 26.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고, 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유성 층을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 갈색 고형물로 농축하였다. 옥심을 THF (80 mL) 중에 용해하고 LAH (THF 중의 1.0 M, 24.3 mL)을 적가하였다. 반응을 7 시간 동안 환류하에 가열하고 빙욕에서 냉각하였다. 메탄올을 기포 발생이 멈출 때까지 적가하였다. 혼합물을 수성 Na/K 타르트레이트로 희석하고 15분 동안 강하게 교반하고 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 추출물을 합쳐서 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 미정제 아민을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (2% 내지 5% 메탄올/메틸렌 클로라이드 구배)에 의해 정제하여 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 갈색 오일로서 수득하였다. 오일을 디에틸 에테르 중에 희석하고 HCl (디에틸 에테르 중의 1.0 M)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 (760 mg, 42%)를 밝은 갈색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.54 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 2.95-2.73(m, 2H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.18-2.03(m, 3H); MS m/z ($\text{M}+1$) 170.

실시예 8: 6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온



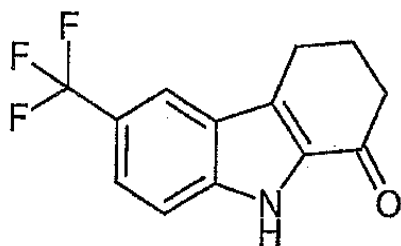
6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온을 p-아니시딘 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논으로부터 실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 황갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.77(br s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.06(d, 1H), 7.03(s, 1H), 3.88(s, 3H), 2.98(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.28(퀀트, 2H); MS m/z 216 ($\text{M}+1$).

실시예 9: 6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



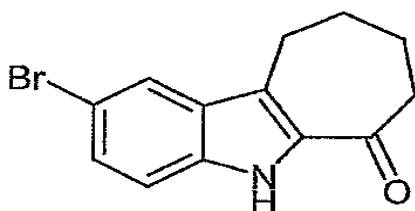
6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.06 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 1H); MS m/z 217 ($\text{M}+1$).

실시예 10: 6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온



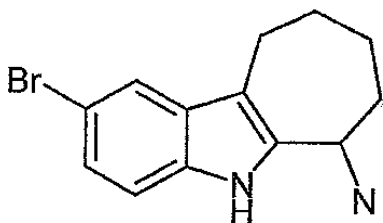
6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온을 4-(트리플루오로메틸)아닐린(5.5g, 34mmol) 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헥사논(3.9g, 31mmol)로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 2.25g (29%)의 어두운 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12.05 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56(s, 2H), 3.00(t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.19-2.13(m, 2H).

실시예 11: 2-브로모-7,8,9,10-테트라하이드로시클로헵타[b]인돌-6(5H)-온



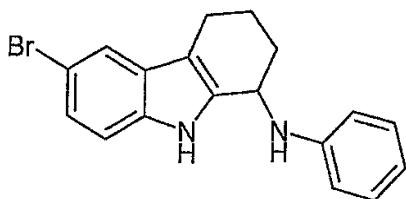
2-브로모-7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6(5H)-온을 4-브로모아닐린 (7.8 g, 46 mmol) 및 2-(하이드록시메틸렌)시클로헵타논 (5.8 g, 41 mmol)으로부터 실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 3.5 g (31%)의 어두운 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H); MS m/z ($M+1$) 278, 280.

실시예 12: 2-브로모-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민 하이드로클로라이드



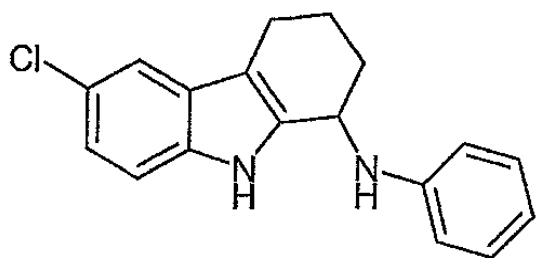
2-브로모-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민 하이드로클로라이드를 2-브로모-7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6(5H)-온 (1.5 g, 5.4 mmol)로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 0.98 g (57%)의 밝은 갈색 고형물로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.65 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.67 (t, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H).

실시예 13: 6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



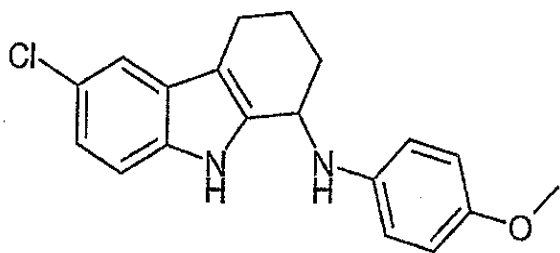
톨루엔 (15 mL) 중의 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (500 mg, 1.9 mmol), 아닐린 (350 mg, 3.8 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (촉매)의 용액을 딘 스타르크 트랩(Dean-Stark trap)을 적소에 위치시켜 16 시간 동안 환류 하에 가열하였다. 반응을 냉각시키고 농축하여 이민을 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피(5% 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하였다. 이민을 메탄올 (10 mL) 중에 용해하고 소듐 보로하이드라이드 (140 mg, 3.8 mmol)를 소량씩 첨가하였다. 반응을 30분 동안 교반하고 물로 켄칭하고 농축하여 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유성 층을 분리하고 규조토 상에 흡착시켜 실리카 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(2% 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산의 구배)에 의해 정제하여 6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 갈색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 6.80-6.72 (m, 3H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H). 오일을 디에틸 에테르 중에 용해하고 HCl (디에틸 에테르 중의 1.0 M)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 (352 mg, 51%)을 황색 고형물로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15-7.13 (m, 3H), 6.88-6.78 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H); MS m/z (M-1) 339, 341.

실시예 14: 6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



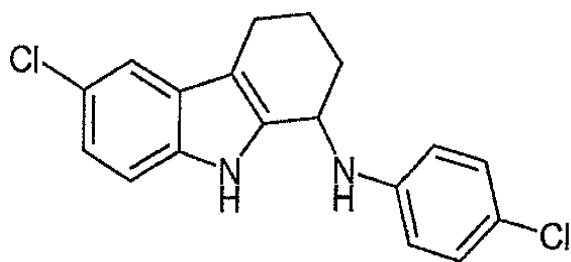
6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 및 아닐린으로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 200mg(74% 수율)의 황색 고형물로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H); MS m/z 295 (M-1).

실시예 15: 6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



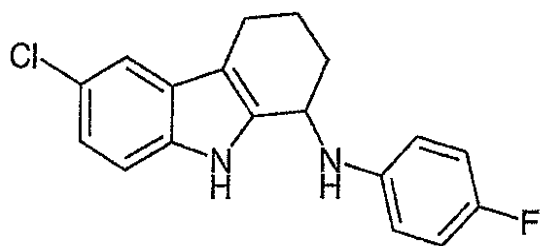
6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 및 4-메톡시아닐린으로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 32 mg(21% 수율)의 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.79-6.73 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 2H); MS m/z 325 (M-1).

실시예 16: 6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



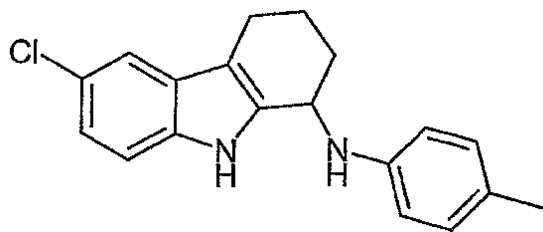
6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 및 4-클로로아닐린로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 25 mg (16% 수율)의 황갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.01 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H), 6.65 (d, 2H), 4.76 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H); MS m/z 329 (M-1).

실시예 17: 6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



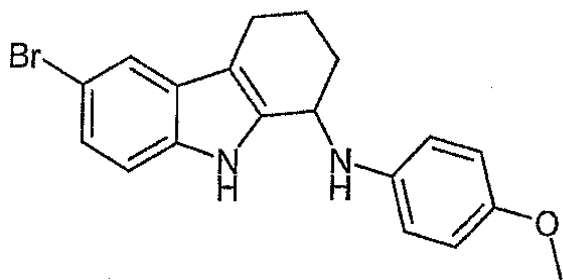
6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 및 4-플루오로아닐린으로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 63 mg (43% 수율)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.93-1.71 (m, 2H); MS m/z 313 (M-1).

실시예 18: 6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



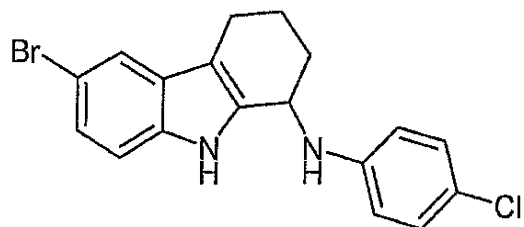
6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 및 p-톨루이딘으로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 59 mg (41% 수율)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 6.72 (d, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 2H); MS m/z 309 (M-1).

실시예 19: 6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



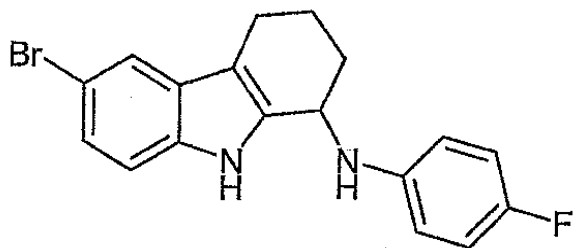
6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.38 mmol) 및 p-아니시딘 (94 mg, 0.76 mmol)으로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 41 mg (29%)의 밝은 갈색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.73-6.66 (m, 4H), 5.48 (d, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H); MS m/z (M-1) 369, 371.

실시예 20: 6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



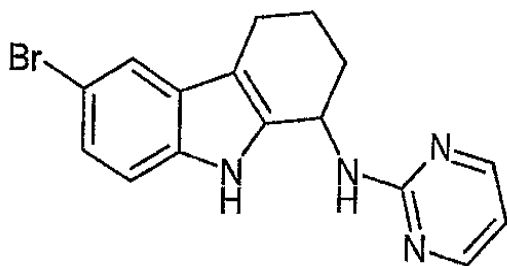
6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.38 mmol) 및 4-클로로아닐린 (97 mg, 0.76 mmol)로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 29 mg (20%)의 회백색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.71 (d, 2H), 6.20 (d, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H); MS m/z (M-1) 373, 375.

실시예 21: 6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



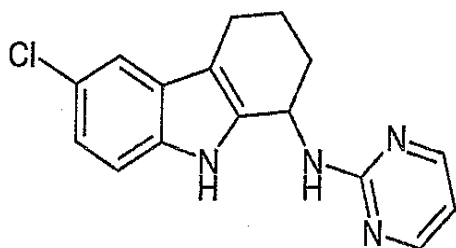
6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.38 mmol) 및 4-플루오로아닐린 (84 mg, 0.76 mmol)로부터 실시예 13에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 26 mg (19%)의 회백색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.92 (t, 2H), 6.70-6.68 (m, 2H), 5.89 (d, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 4H); MS m/z (M-1) 357, 359.

실시예 22: 6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중의 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (43 mg, 0.16 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (56 mg, 0.49 mmol)의 용액을 마이크로파 바이얼에 밀봉하고 15분 동안 150℃에서 스미스 신테사이저 마이크로파에 의해 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 유성 층을 농축하여 실리카 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산의 20% 내지 50% 구배)에 의해 정제하여 6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 수득하였다. 아민을 디에틸 에테르(3 mL)로 희석하고 염화수소 (디에틸 에테르 중의 1.0 M)를 첨가하였다. 현탁액을 농축하고 아세토니트릴 및 물로 희석하고 얼려서 냉동건조하여 6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 (16 mg, 26%)를 황색 고형물로 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H); MS m/z (M-1) 341, 343.

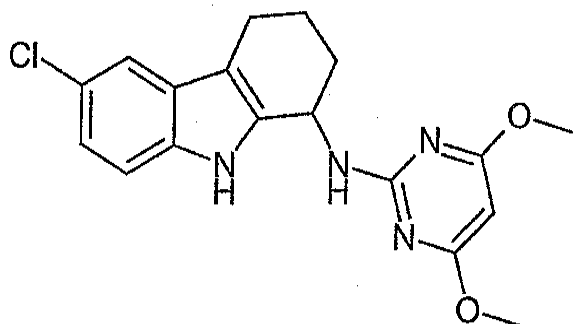
실시예 23: 6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



N,N-디메틸포름아미드 (0.50 mL) 중의 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (50 mg, 0.23 mmol) 및 2-메틸설포닐피리미딘 (69 mg, 0.44 mmol) 용액을 스미스 신테사이저 마이크로파에 의해 150℃에서 900초 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 50% 염화 리튬 수용액으로 추출하였다. 유성 층을 분리하고 실리카 상에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(0-30% 에틸 아세테이트-헥산)에 의한 정제로 6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (8 mg, 12% 수율)을 황색 고형물로 수득하였다. '

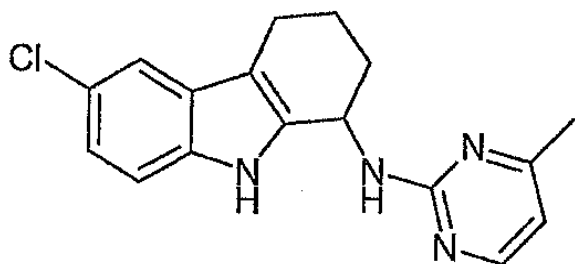
대안적으로, 6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 N,N-디메틸포름아미드 중의 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 2-클로로설포닐피리미딘의 혼합물을 15시간 동안 60℃로 가열하여 9% 수율로 제조하였다. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.66 (t, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H); MS m/z 297 (M-1).

실시예 24: 6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



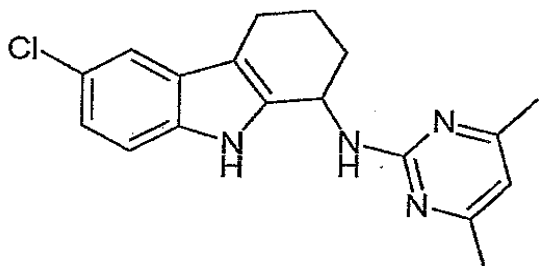
6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 4,6-디메톡시-2-메틸설포닐피리미딘으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 8 mg (10% 수율)의 옅은 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.88 (2s, 6H), 2.70 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 3H); MS m/z 359 ($\text{M}+1$).

실시예 25: 6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



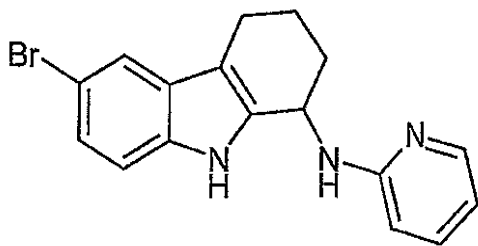
6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 4-메틸-2-메틸설포닐피리미딘으로부터 상기 기술된 방법과 유사한 방법으로 제조하여 6 mg (7% 수율)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H); MS m/z 311 ($\text{M}-1$).

실시예 26: 6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



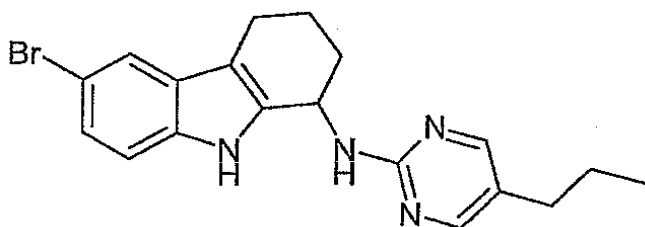
6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 2-클로로-4,6-디메틸피리미딘으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 6 mg (8% 수율)의 옅은 황색 오일을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.23 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 3H); MS m/z 327 ($\text{M}+1$).

실시예 27: 6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



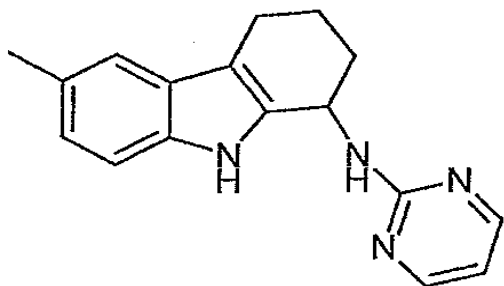
6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드를 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (150 mg, 0.57 mmol) 및 2-아미노피리딘 (107 mg, 1.1 mmol)으로부터 상기 기술된 방법과 유사한 방법으로 제조하여 10 mg의 백색 분말을 하이드로클로라이드 염으로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.20 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 3H); MS m/z (M-1) 340, 342.

실시예 28: 6-브로모-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



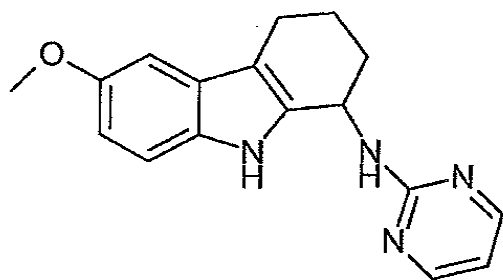
6-브로모-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (75 mg, 0.28 mmol) 및 5-프로필-2-클로로피리미딘 (0.5 mL)을 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 5 mg (5%)의 황색 고형물로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.86 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); MS m/z (M-1) 383, 385.

실시예 29: 6-메틸-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



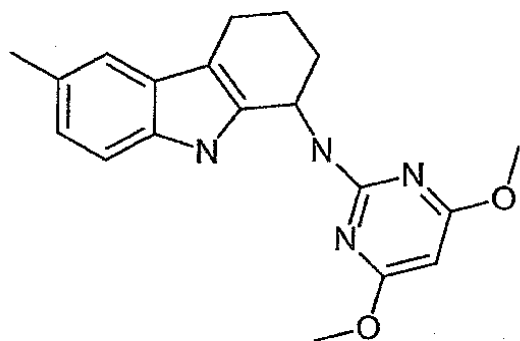
6-메틸-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 2-클로로피리미딘으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 5mg(4%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.24 (q, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.36 (t, 1H), 2.00 (m, 3H); MS m/z 279 (M+1).

실시예 30: 6-메톡시-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



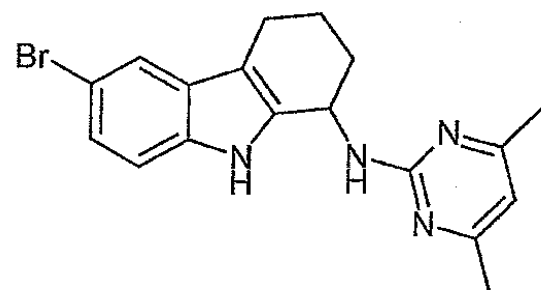
6-메톡시-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 2-클로로피리미딘으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 4mg(4%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.64 (t, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.24 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.36 (t, 1H), 2.00 (m, 3H); MS m/z 295 ($M+1$).

실시예 31: N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드를 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 및 2-클로로-4,6-디메톡시피리미딘으로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 12 mg (8%)의 다소 붉은 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.4 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.08 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); MS m/z 339 ($M+1$).

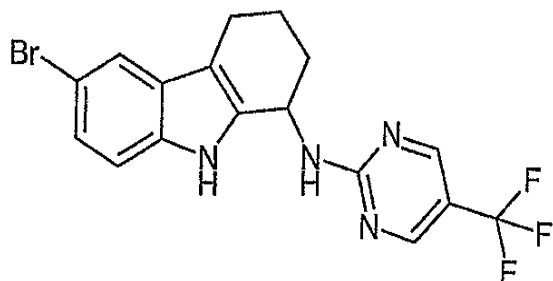
실시예 32: 6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드를 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (50 mg, 0.19 mmol) 및 4,6-디메틸-2-클로로피리미딘 (134 mg, 0.94 mmol)으로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 12 mg (16%)의 황색 고형물을 수득하였다.

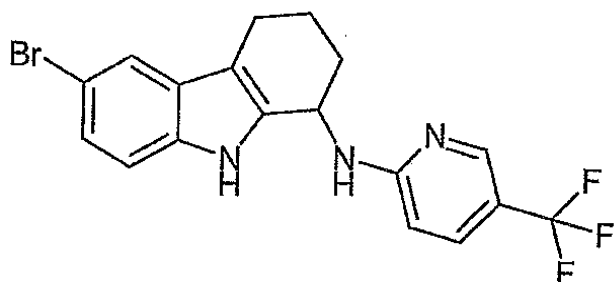
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.41 (2s, 6H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H); MS m/z ($M+1$) 371, 373; ($M-1$) 369, 371.

실시예 33: 6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



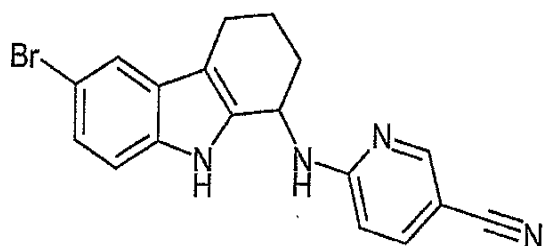
6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (75 mg, 0.28 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)-피리미딘 (0.5 mL) 으로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조되어 5 mg (4%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 80°C에서 취함: δ 10.94-10.88 (m, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.40-5.27 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H); MS m/z ($M-1$) 409, 411.

실시예 34: 6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



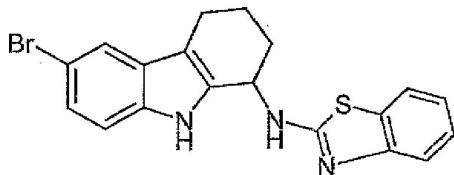
6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (75 mg, 0.28mmol) 및 5-(트리플루오로메틸)-2-브로모피리딘 (192 mg, 0.85 mmol) 으로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 6.5 mg (6%)의 회백색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.06-1.78 (m, 4H); MS m/z ($M-1$) 408, 410.

실시예 35: 6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴



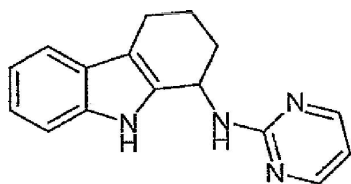
6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (75mg, 0.28mmol) 및 6-클로로니코티노니트릴 (118mg, 0.85mmol)로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 6.5mg(6%)의 밝은 갈색 고형물로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.07-1.78 (m, 4H); MS m/z ($M-1$) 365, 367.

실시예 36: N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



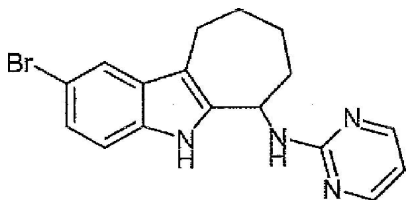
N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (75 mg, 0.28 mmol) 및 2-클로로벤조티아졸 (143 mg, 0.84 mmol)로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 11mg (10%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.31 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.29-7.17 (m, 4H), 5.38-5.32 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 3H); MS m/z ($M-1$) 396, 398.

실시예 37: N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



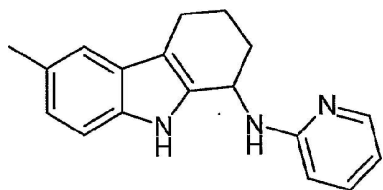
N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (150 mg, 0.81 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (184 mg, 1.62 mmol)로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 16 mg (8%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.60 (t, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H).

실시예 38: 2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민



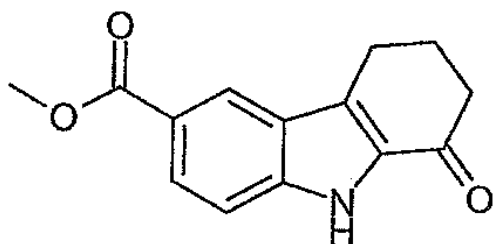
2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민을 2-브로모-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민 (150 mg, 0.54 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (123 mg, 1.07 mmol)으로부터 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방법으로 18 mg (9%)의 황색 고형물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.60 (t, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.89-1.59 (m, 4H); MS m/z ($M+1$) 357, 359; ($M-1$) 355, 357.

실시예 39: 6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염



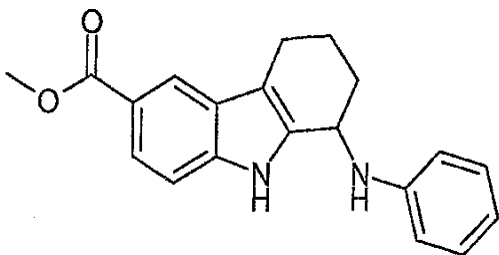
6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염을 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (0.10 g, 0.5 mmol) 및 2-아미노피리딘 (0.51 g, 0.55 mmol)으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 갈색 고형물(0.002 g, 1.0%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.72 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (d, 1H) 6.69 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.71 (d, 1H) 2.80-2.75 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H); MS m/z 183 (M-94).

실시예 40: 메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트



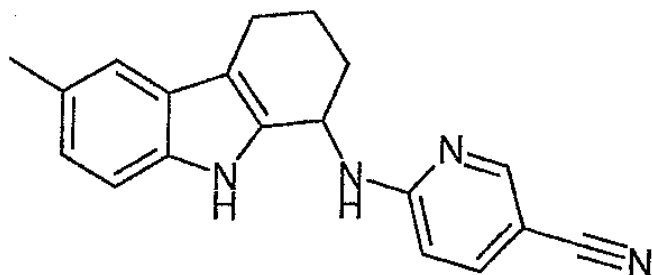
메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트를 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (0.05 g, 0.19 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.04 g, 0.02 mmol), dppf (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센) (0.01 g, 0.02 mmol) 및 트리에틸아민 (0.025 mL, 0.19 mmol)으로부터 제조하였다. 시약을 디메틸 설펝사이드:메탄올의 3:1 혼합물 (5.0 mL)과 함께 교반 바가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 4시간 동안 대기압의 일산화탄소 하에서 85°C로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 물 (5.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (25 mL)를 첨가하고, 층을 분리하고, 유성 층을 물(5.0 mL)로 세척하였다. 유성 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 증발시켜 오일을 수득하고 이를 크로마토그래피(5-50% 에틸 아세테이트/헥산 구매)에 의해 정제하여 백색 고형물(0.03 g, 65%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.35 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.95 (t, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.69 (t, 2H) 2.30 (t, 2H); MS m/z 244 (M+1).

실시예 41: 메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트



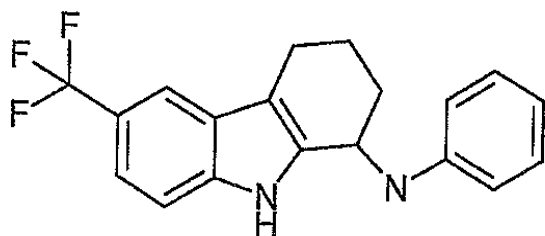
메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트를 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (0.03 g, 0.11 mmol) 및 아닐린 (0.13 mL, 0.13 mmol)으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다. 역상 HPLC(워터스 C18 시메트리 칼럼, 50-90% 아세토니트릴/물, 8.5 min., 35 mL/min.)에 의한 추가의 정제로 황색 고형물(0.005 g, 13%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.79 (t, 1H) 6.75 (d, 2H), 4.83 (t, 1H), 3.93 (s, 3H) 2.78 (t, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H); MS m/z 228 (M-93).

실시예 42: 6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴 하이드로클로라이드 염



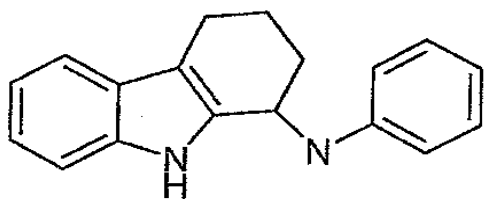
6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴 하이드로클로라이드 염을 6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 (0.10 g, 0.50 mmol) 및 6-클로로니코티노니트릴 (0.138 g, 0.1 mmol) 을 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 밝은 갈색 고형물(0.005 g, 3.0%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.15 (d, 1H) 2.77-2.70 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 3H); MS m/z 301 ($M-1$).

실시예 43: N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드



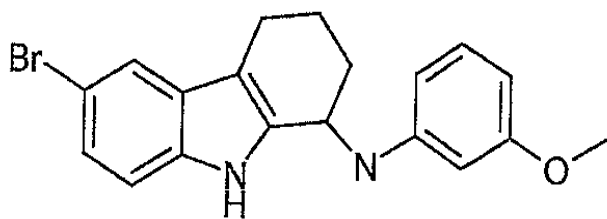
N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드를 6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (150 mg, 0.59 mmol) 및 아닐린 (110 mg, 1.2 mmol)을 상기 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하여 15 mg (7%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.36 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.81-6.58 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 4H); MS m/z ($M-1$) 329.

실시예 44: N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



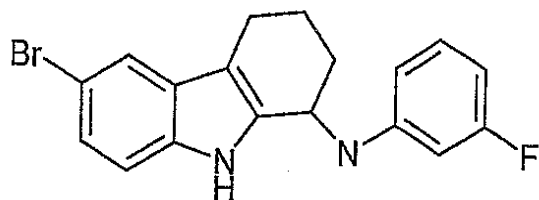
N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (150 mg, 0.81 mmol) 및 아닐린 (1.0 g, 11 mmol)으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 24 mg (11%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.83 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.54 (t, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.01-1.73 (m, 4H); MS m/z ($M-93$) 170.

실시예 45: 6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



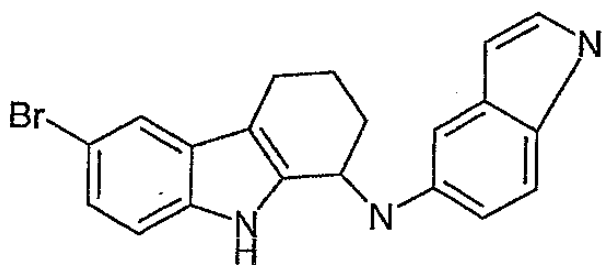
6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.38 mmol) 및 m-아니시딘 (94 mg, 0.76 mmol)으로부터 상기 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하여 37 mg (26%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.32-6.27 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H); MS m/z (M-1) 369, 371.

실시예 46: 6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



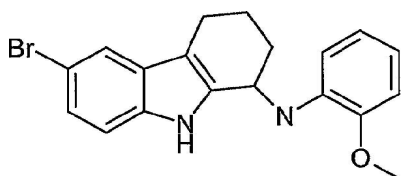
6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.38 mmol) 및 3-플루오로아닐린 (84 mg, 0.76 mmol)으로부터 상기 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하여 17 mg (12%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 6.36-6.26 (m, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H); MS m/z (M+ 1) 357, 359.

실시예 47: 6-브로모-N-(1H-인돌-5-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



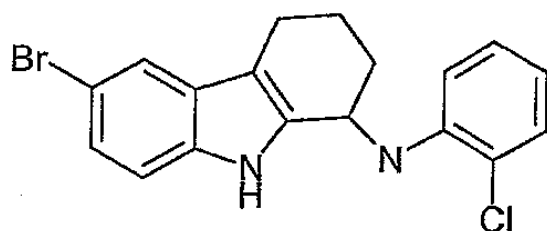
6-브로모-N-(1H-인돌-5-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (100 mg, 0.76 mmol) 및 5-아미노인돌 (100 mg, 0.76 mmol)로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 54 mg (37%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.08 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H); MS m/z (M+ 1) 378, 380.

실시예 48: 6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



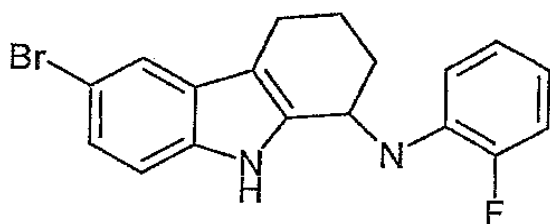
6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (200 mg, 0.76 mmol) 및 o-아니시딘 (187 mg, 1.52 mmol)으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하고 아세토니트릴로부터 재결정화하여 30 mg (11%)을 황색 결정으로 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.84-6.73 (m, 3H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 4H); MS m/z (M-1) 369, 371.

실시예 49: 6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



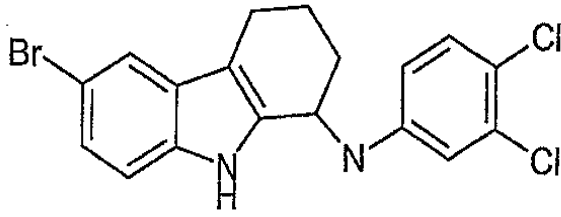
6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (200 mg, 0.76 mmol) 및 2-클로로아닐린 (193 mg, 1.51 mmol)으로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 43 mg (15%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 4H); MS m/z (M-1) 373, 375.

실시예 50: 6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



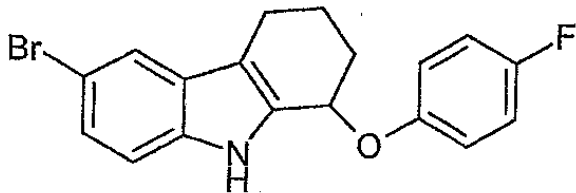
6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (200 mg, 0.76 mmol) 및 2-플루오로아닐린 (168 mg, 1.51 mmol)로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 37 mg (14%)의 백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 6.59-6.54 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H).

실시예 51: 6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민



6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민을 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (200 mg, 0.76 mmol) 및 3,4-디클로로아닐린 (245 mg, 1.51 mmol)로부터 상기 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하여 12 mg (4%)의 회백색 고형물을 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.99-1.72 (m, 4H); MS m/z (M-1) 409.

실시예 52: 6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸



a) 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-올.

메탄올 (20 mL) 중의 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-온 (500 mg, 1.9 mmol)에 소듐 보로하이드라이드 (144 mg, 3.8 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응을 농축하고 메틸렌 클로라이드로 희석하고 물로 세척하였다. 유성 상을 농축하고 미정제 알코올을 실리카상의 플래쉬 크로마토그래피(5% 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-올 (255 mg, 50%)을 밝은 갈색 고형물로서 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H); MS m/z (M-1) 339, 341.

b) 6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸.

THF (5 mL) 중의 6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-올 (50 mg, 0.19 mmol)의 용액에 p-플루오로페놀 (43 mg, 0.38 mmol), 폴리머 지지 트리페닐포스핀 (1.67 mmol/g, 228mg, 0.38 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (77 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 추가 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (77 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 교반하고 여과하여 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 상의 플래쉬 크로마토그래피(2% 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산 구배)에 의해 정제하여 6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸 (8 mg, 12%)을 백색 고형물로서 수득하였다; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11.20 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16-7.06 (m, 5H), 5.53 (t, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.02-1.76 (m, 4H).

생물학적 실험 및 데이터

본 발명의 화합물을 HPV 감염과 관련된 질환 및 질병의 치료 및/또는 예방에 유용하다고 생각된다. HPV를 통해 매개되는 활성을 하기 W-12 세포 검정을 사용하여 결정하였다.

세포 배양 및 배지

사용된 W12 세포주는 HPV 16 DNA를 함유하고 마가렛 스탠리에 의해 저급 자궁경부 이형성 조직으로부터 유래되고 후속하여 폴 램버트(위스콘신 대학)에 의해 클론으로 선택되었다. 이러한 클론 중 하나인 W12-20850은 1000개 복사체의 에피솜 HPV16 DNA를 함유하고 세포 기재 검정에서 사용하였다. W12-20850 세포를 3T3 세포의 감마-조사된 (6000 rads) 피더 층과 함께 통상적으로 배양하였다. 그러나, 검정을 3T3 피더 층의 부재하에 수행하였다. W12-20850 및 3T3 세포를 이들이 서브-컨플루언시를 이루었을 때 분할하였다. W12-20850을 25% DMEM(지브코 BRL, Cat# 12430-047), 75% F12 배지(지브코 BRL, Cat# 11765-021), 2.5% FBS로 구성된 W12 배지에서 증식시켰다. 첨가제는 24.0mg/ml 아데닌(시그마, Cat# A-9795), 0.4 mg/ml 하이드로코르티손(칼비오켄, Cat# 386698), 5.0mg/ml 소 인슐린(시그마, Cat# I-1882), 8.4ng/ml 콜레라 독신(플루카, Cat# 26694) 및 10ng/ml EGF(인비트로젠, Cat# 13247-051)을 포함한다. 3T3 세포를 10% FBS를 함유하는 DMEM 중에서 증식시켰다. 세포주는 5% CO₂의 존재하에 37℃에서 인큐베이션하였다.

세포 기재 검정

검정을 위하여, W12-20850 세포를 화합물을 함유하는 96웰 플레이트 중에 시딩하였다. 플레이트를 5% CO₂의 존재하에 37℃에서 4일간 인큐베이션하였다. 4일째에 세포를 용해시키고 에피솜 HPV-16 DNA의 양을 HPV-16 특이적 캡처 및 검출 프로브를 구비한 비방사성 하이브리드 캡처 기술을 사용하여 정량하였다. 미처리된 대조 세포에 대한 백분율 저해를 결정하였다.

하이브리드 캡처

하이브리드 캡처 검정을 96웰 플레이트 포맷에서 수행하였다. 하이브리드화 플레이트(넉스 맥시솔브(Nunc Maxisorb) Cat# 450320)를 캡처 프로브와 리액티바인드(ReactiBind) 용액의 혼합물로 4시간 이상 코팅하고 6-8 시간 동안 0.2N NaOH, 1% Igepal, 10mg/ml hsDNA의 150 μ l/웰로 블로킹 하기 전에 0.2 \times SSC, 0.05% 트윈20(SSCT)로 세척하였다. 하이브리드화를 6M 구아니딘 이소티오시아네이트 중에서 27 μ l의 용해된 세포와 45 μ l의 변성된 검출 프로브와 혼합시켜 수행하였다. 증발을 막기 위해, 50 μ l의 무기 오일을 각 웰에 첨가하였다. 다음, 플레이트를 6.5분 동안 90℃로 가열하고 하이브리드화를 42℃에서 밤새 계속하였다. 검정 플레이트를 SSC/T로 6배 세척하였다. 항-디옥시게닌 HRP-컨쥬게이션된 Ab(비링거 만하임 1207733, 1:5000)을 실온에서 30분 동안 웰에서 인큐베이션하고 PBS/0.05% 트윈-20으로 세척하였다. 수퍼시그널 LBA 기질(피어스 Cat# 37070)을 첨가하고 화학발광을 왈락(Wallac) 1420 빅터(Victor) 플레이트 리더를 사용하여 측정하였다.

실시예	W-12 (nM)	실시예	W-12 (nM)	실시예	W-12 (nM)
13	10	26	62	39	
14	<10	27	37	41	
15	10	28	15	42	
16	14	29	252	43	51
17	23	30	NA	44	
18	19	31	70	45	<10
19	<10	32	12	46	<10
20	<10	33	44	47	112
21	<10	34	<10	48	57
22	97	35	30	49	<10
23	44	36	72	50	70
24	30	37	4500	51	22
25	35	38	<10	52	

시험 화합물을 자유 형태 또는 염 형태로 사용하였다.

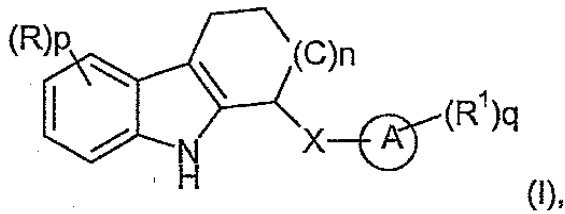
모든 연구는 실험 동물 보호 원칙(NIH publication No. 85-23, revised 1985)과 동물 사용에 관한 글락소스미스클라인 정책을 준수하였다.

본 발명의 구체예가 본원에 설명되었고 상세하게 기술되었으나, 본 발명은 이에 한정되지 않는다. 상기 상세 기술은 본 발명의 예로서 제공되는 것이고 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 변형이 당업자에게 자명할 것이고 본 발명의 본질로부터 벗어남 없는 모든 변형은 첨부된 청구범위의 범위에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식(I)의 화합물, 이의 약제학적 허용 염, 용매화물, 및 생리적 작용성 유도체:



상기 식에서,

n은 0, 1, 또는 2이고;

X는 NH, O, 또는 S(O)m이며;

각 R은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, $-NHR^{10}Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^2$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2Ay$, $R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, S(O)mR², 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택되고;

각 R¹은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, $-NHR^{10}Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^2$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, $-S(O)mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택되며;

각 m은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

각 R¹⁰은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 알킬렌, 시클로알킬렌, 알케닐렌, 시클로알케닐렌, 및 알키닐렌으로부터 선택되며;

p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택되고;

R² 및 R³의 각각은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, 및 $-R^{10}NR^4R^5$ 로 구성된 군으로부터 선택되며;

w는 1-10이고;

R^4 및 R^5 의 각각은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

Ay은 아릴 기를 나타내고;

Het는 5- 또는 6-원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기를 나타내며;

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, X가 NH임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 알킬이 C_1-C_6 알킬이고, 알콕시가 C_1-C_6 알콕시이고, 할로알킬이 C_1-C_6 할로알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 적어도 p 또는 q가 0이 아님을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, p 및 q 둘 모두가 각각 1임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1항에 있어서, n이 1 또는 2임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 6항에 있어서, n이 1임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 1항에 있어서, R이 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, Het, $-OR^2$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, 시아노, 니트로 또는 아지도로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, R이 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, Het, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, 또는 시아노로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, R이 할로젠, 알킬, 또는 할로알킬로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서, R이 Cl 또는 Br로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 10항 또는 제 11항에 있어서, R이 도식된 N 원자에 파라로 치환됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, R^1 이 할로젠, 알킬, 할로알킬, Ay, Het, $-OR^2$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-COR^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_mR^2$, 시아노, 니트로 또는 아지도로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R^1 이 할로젠, 알킬, 할로알킬, $-OR^2$, 시아노, 또는 니트로로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 14항에 있어서, R^1 이 할로젠, 알킬, 할로알킬, $-OR^2$ 로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 15항에 있어서, q는 1 또는 2임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 1항에 있어서, A 고리가 아릴임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 17항에 있어서, A 고리가 페닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 1항에 있어서, A 고리가 헤테로아릴임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 헤테로아릴이 피리미디닐, 피리딜, 또는 벤조티아졸릴임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 헤테로아릴이 피리미디닐 또는 피리딜임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.

제 21항에 있어서, q가 0, 1, 또는 2임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23.

제 1항에 있어서, p가 0이 아닌 경우에, 각 R은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, $-R^{10}$ 시클로알킬, Ay, $-NHR^{10}Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}OR^2$, $-NR^2R^3$, $-NR^2Ay$, $-R^{10}NR^2R^3$, $-R^{10}NR^2Ay$, $-R^{10}C(O)R^2$, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-R^{10}CO_2R^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)Ay$, $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)Het$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{16}C(O)NR^2R^3$, $-C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}C(S)NR^2R^3$, $-R^{10}NHC(NH)NR^2R^3$, $-C(NH)NR^2R^3$, $-R^{10}C(NH)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^2$, $-R^{10}SO_2NR^2R^3$, $-R^{10}SO_2R^2$, $-S(O)mR^2$, 시아노, 니트로, 또는 아지도로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.

제 1항에 있어서,

6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(6-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-메톡시-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-메톡시-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴

N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민

6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염

메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트

6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴하이드로클로라이드 염

N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(1H-인돌-5-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민; 및

6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25.

제 1항에 있어서,

6-브로모-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(4-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-클로로-N-피리미딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4-메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-클로로-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(5-프로필피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

N-(4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-[(6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴

N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-6-브로모-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

2-브로모-N-피리미딘-2-일-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로헵타[b]인돌-6-아민

6-메틸-N-피리딘-2-일-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드 염

메틸 1-아닐리노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-6-카르복실레이트

6-[(6-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-일)아미노]니코티노니트릴하이드로클로라이드 염

N-페닐-6-(트리플루오로메틸)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민 하이드로클로라이드

N-페닐-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-메톡시페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(2-클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

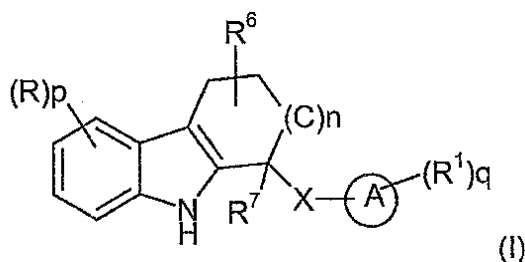
6-브로모-N-(2-플루오로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민

6-브로모-N-(3,4-디클로로페닐)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸-1-아민; 및

6-브로모-N-(4-플루오로페녹시)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카르바졸로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

제 1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 추가로 하기 화합물, 이의 염, 용매화물, 및 약제학적 작용성 유도체를 포함함을 특징으로 하는 화합물:



상기 식에서, R^6 은 H, 알킬, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, Ay, Het, $-C(O)R^2$, $-CO_2R^2$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)mR^2$, 또는 옥소이고, 여기서 R^2 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같고, R^7 은 H 또는 알킬이고, 다만 R^6 및 R^7 둘 모두가 H는 아니다.

청구항 27.

제 1항 내지 제 26항에 있어서, 실질적으로 실시예의 어느 하나를 참조로 앞서 정의된 바와 같음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

제 1항 내지 제 26항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물.

청구항 29.

제 1항 내지 제 26항에 있어서, 활성 치료 성분으로서 사용하기 위함을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30.

제 1항 내지 제 26항에 있어서, 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스를 포함하는, 파포바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 패밀리를 포함하는 암유발 바이러스에 의해 유도되는 질병 및 질환의 치료 또는 예방용임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31.

제 1항 내지 제 26항에 있어서, HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방용임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32.

제 31항에 있어서, 질환 또는 질병이 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 이형성, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33.

제 32항에 있어서, 암이 항문성기간 암, 머리 및 목 암, 및 피부암임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 항문성기간 암이 자궁경부, 항문 및 항문 주변, 외음부, 질, 및 음경 암이고; 머리 및 목 암이 구강 인두 영역 및 식도 암이고; 피부 암이 기저세포 암종 및 편평세포 암종임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35.

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스를 포함하는 파포바이러스, 레트로바이러스, 및 아데노바이러스 패밀리를 포함하는 암유발 바이러스의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조용 용도.

청구항 36.

제 1항 내지 제 26항에 따른 화합물의 HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조용 용도.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 질환 또는 질병이 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 이형성, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암임을 특징으로 하는 용도.

청구항 38.

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 투여를 포함하는 폴리오마 바이러스 및 파필로마 바이러스를 포함하는 파포바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 패밀리를 포함하는 암유발 바이러스의 치료 또는 예방 방법.

청구항 39.

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 투여를 포함하는 HPV 감염으로 인한 질환 또는 질병의 치료 또는 예방 방법.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 질환 또는 질병이 사마귀, 성기 사마귀, 자궁경부 이형성, 재발성 호흡기 유두종증, 또는 파필로마바이러스 감염과 관련된 암임을 특징으로 하는 방법.