(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 495/04

(11) 공개번호 특2002-0015077
(43) 공개일자 2002년02월27일

(21) 출원번호 10-2002-7001107
(22) 출원일자 2002년01월26일
번역문 제출일자 2002년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/03008
(86) 국제출원출원일자 2000년08월04일
(87) 국제공개번호 WO 2001/12602
(87) 국제공개일자 2001년02월22일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9918965.6 1999년08월11일 영국(GB)

(71) 출원인 베르날리스 리서치 리미티드
콜린 티 두리쉬
영국, 워킹햄 알쥐 41 5 유에이, 위너쉬, 613 리딩로드, 오크 덴느 코트

(72) 발명자 로페이,조나단,리차드,안토니
영국,워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크덴코트
데이비드슨,제임스,에드워드,폴
영국,워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크덴코트
만셀,하워드,랑햄
영국,워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크덴코트
햄린,리차드,존
영국,워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크덴코트
아담스,데이비드,레지날드
영국,워킹햄알쥐415유에이,위너쉬,리딩로드613,오크덴코트

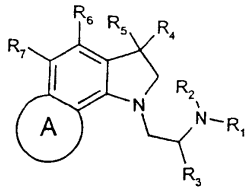
(74) 대리인 특허법인 원전

심사청구 : 없음

(54) 축합 인돌린 유도체들과 5HT, 특히 5HT2C, 수용체리간드로서 이들의 사용

요약

구조식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 이들의 염들과 부가화합물들 및 프로드러그(prodrugs)들; 치료에 이들의 사용; 특히 5HT 수용체, 특히 $5HT_{2C}$ 수용체의 작용물질 또는 길항물질로서, 예컨대 중추신경계의 장애 치료; 중추신경계의 손상; 심장혈관 질환; 위장의 질환; 요붕증과 수면 무호흡증과 특히 비만증의 치료에의 사용:



(I)

여기에서, R_1과 R_2는 수소와 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R_3은 알킬이고; R_4와 R_5는 수소와 알킬로부터 선택되고; R_5 및 R_7은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 아릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 알킬설폭실, 알킬설포닐, 니트로, 카르보니트릴, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시 및 카르복실로부터 독립적으로 선택되고; A는 하나 이상의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 5- 또는 6-원자 고리이고, 여기서 고리 A가 붙은 페닐링의 불포화 탄소원자 이외의, 고리 A의 원자들은 포화 또는 불포화이다.

명세서

기술분야

본 발명은 인돌린 유도체들과 이들을 제조방법 및 이들의 제조를 위한 중간체와 이들을 포함하는 약제학적 조성물들과 이들의 약제로서의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물들은 비만과 다른 장애들의 치료에 유용하다.

배경기술

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

체중과다 또는 비만인으로의 구분은 체중(kg)을 제곱신장(㎡)으로 나눈 값으로 계산되는 이들의 신체질량지수(Body mass index, BMI)를 기초로 하여 결정된다. 따라서 BMI의 단위는 Kg/㎡이고, 수명의 매 10년간의 최소 사망률과 연관된 BMI 범위를 계산할 수가 있다. 체중과다는 25 30kg/㎡ 범위의 BMI로, 비만은 30kg/㎡보다 큰 BMI로 정의된다. 이 정의는 지방에 관련된 근육(지방 조직)이 차지하는 체중의 일부를 고려하지 않은 문제점이 있다. 이를 설명하기 위하여 비만은 신체지방함량을 기초로 하여 또한 정의할 수가 있으며, 남여 각각 25%와 30%보다 높으면 비만이다.

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

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

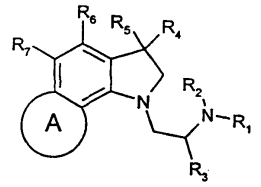
비-선택성 5-HT_{2C} 수용체 작용물질/부분작용물질인 m-클로로페닐피페라진 (mCPP)과 트리플루오로메틸페닐피페라진(TFMPP)은 래트(rat)에서 음식물 섭취량을 감소시키고(G.A. Kennett와 G. Curzon, Psychopharmacol., 1988, 98, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish와 G. Curzon, Eur. J. Pharmacol., 1987, 141, 429-453), 행동적 포만 증세를 촉진하는 것으로 나타났다(S.J. Kitchener와 C.T. Dourish, Psychopharmacol., 1994, 113, 369-377). 정상적인 인간 지원자들과 비만인들에서 mCPP로 연구한 최근의 결과도 또한 음식물 섭취량의 감소를 나타내었다. 따라서 mCPP의 단일주사는 여성지원자들에서 음식물 섭취량을 감소시키고(A.E.S. Walsh등, Psychopharmacol., 1994, 116, 120-122), 14일간의 장기간 치료 동안에 비만인 남자와 여자의 체중과 식욕을 감소시켰다(P.A. Sargeant 등, Psychopharmacol., 1997, 113, 309-312). mCPP의 식욕감퇴작용은 5-HT $_{2C}$ 수용체 녹아웃 변종 생쥐들에서는 나타나지 않고(L.H. Tecott등, Nature, 1995, 374, 542-546), 래트에서는 5-HT $_{2C}$ 수용체 길항제 SB-242084에 의해 길항작용되어진다(G.A. Kennett등, Neuropharmacol., 1997, 36, 609-620). 따라서, mCPP는 5-HT_{2C} 수용체에 대한 작용 활동에 의해 음식물 섭취량을 감소시키는 것으로 여겨진다.

비만 치료를 위한 5-HT_{2C} 수용체 아고니스트로서 제안되었던 다른 화합물들은 EP-A-0655440호에 개시된 치환된 1-아미노에틸 인돌을 포함한다. CA-2131887호 및 CA-2153937호는 트리시클릭 1-아미노에틸피롤 유도체들과 트리시클릭 1-아미노에틸피라졸 유도체들이 5-HT_{2C} 수용체들에 결합되고, 비만의 치료에 사용될 수 있음을 개시한다. WO-A-98/30548호는 CNS 질병들과 식욕 조절장애의 치료를 위한 5-HT $_{2C}$ 작용물질로서 아미노알킬인다졸 화합물을 개시하고 있다. WO 9517405호는 메라토닌 수용체 리간드로서의 사용을 위한 인돌린의 제조법을 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 치료용, 특히 비만 치료제용으로 사용되는 선택적으로 직접 작용하는 5-HT_2 수용체 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 치료용 특히, 비만 치료제용으로 사용되는 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체들에 대하여 선택적으로 직접 작용하는 리간드를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 치료용, 특히 비만 치료제용으로 사용되는 선택적으로 직접 작용하는 5-HT_{2C} 수용체 리간드, 바람직하게는 5-HT_{2C} 수용체 작용 물질들을 제공하는 것이다.

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



(Ⅰ)

여기에서:

R_1 및 R_2 는 수소와 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_3 은 알킬이고;

R_4 및 R_5 는 수소와 알킬로부터 선택되고;

R_6 및 R_7 은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 아릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 알킬설폭실, 알킬설포닐, 니트로, 카르보니트릴, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시와 카르복실로부터 독립적으로 선택되고;

A는 하나 이상의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 5- 또는 6-원자 고리이고, 여기서 고리 A가 붙은 페닐링의 불포화된 탄소 원자들 이외의 고리 A의 원자들은 포화 또는 불포화이다.

여기에서 사용된 바의 용어 " 알킬" 은 분지 또는 비분지, 시클릭 또는 비시클릭, 포화 또는 불포화(예, 알케닐 또는 알키닐) 하이드로카빌 라디칼을 의미한다. 시클릭인 경우는, 알킬기는 바람직하게는 C_3 C_{12} 이고, 더욱 바람직하게는 C_5 C_{10} 이다. 비시클릭인 경우는 알킬기는, 바람직하게는 C_1 C_{10} 이고, 더 바람직하게는 C_1 C_6 이며, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소프로필), 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸) 또는 펜틸(n-펜틸과 이소-펜틸을 포함)이고, 더더욱 바람직하게는 메틸이다. 따라서 여기에서 사용된 바의 용어 " 알킬" 은 알킬(분지 또는 비분지), 알케닐(분지 또는 비분지), 알키닐(분지 또는 비분지), 시클로알킬, 시클로알케닐과 시클로알키닐을 포함한다.

여기에서 사용된 용어 " 저급알킬" 은 분지 또는 비분지, 시클릭 또는 비시클릭, 포화 또는 불포화(예컨데 알케닐 또는 알키닐) 하이드로카빌 라디칼을 의미하며, 여기에서 시클릭 저급 알킬기는 C_5, C_6 또는 C_7 이고, 여기에서 비시클릭 저급알킬기는 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소프로필), 또는 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸)이고, 더 바람직하게는 메틸이다.

여기에서 사용된 바의 용어 " 아릴" 은 페닐 또는 나프틸과 같은 방향족기 또는 피리딜, 피롤릴, 퀴놀리닐, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴 또는 피리미디닐과 같은 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 헤테로방향족기를 의미한다.

여기에서 사용된 바의 용어 " 알콕시" 는 알킬-O-를 의미한다. 여기에서 사용된 바의 용어 " 아릴옥시" 는 아릴-O-를 의미한다.

여기에서 사용된 바의 용어 " 할로겐" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 라디칼, 바람직하게는 불소 또는 염소 라디칼을 의미한다.

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

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

여기에서 사용된 바의 용어 " 부가 화합물" 은 구조식(I)의 화합물의 어떤 약제학적으로 허용가능한 부가 화합물을 의미한다. 부가 화합물은 구조식(I)의 화합물과 하나 이상의 다른 분자들, 특히 용매화물, 수산화물과 봉입체 착물(시클로덱스트린 착물과 같은) 사이에서의 결합으로부터 원자가의 변화없이 생성된 것들을 포함한다.

여기에서 사용된 바의 용어 " A는 5- 또는 6-원자 고리이다" 는 A가 붙은 페닐링의 불포화된 위치에 있는 탄소원자들을 포함하여 전체적으로 5 또는 6 고리 원자를 포함하는 고리를 뜻한다.

R_1 ~R_7 중 어느 하나가 상기 구조식(I)에서 정의한 바와 같은 알킬기 또는 알킬을 포함하는 기(예컨대 알콕시, 알킬아미노 또는 알킬티오와 같은)일 경우, 알킬기 또는 알킬을 포함하는 기의 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다. R_6 또는 R_7 이 구조식(I)에서 정의한 바와 같은 아릴기 또는 아릴을 포함하는 기(예컨대 아릴옥시와 같은)일 경우, 아릴기 또는 아릴을 포함하는 기의 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 고리 A는 치환되거나 비치환될 수 있다. R_1 ~R_7 중 어느 하나 또는 A가 치환된 경우, 일반적으로 1~3 치환체들이, 바람직하게는 1 치환체가 존재할 것이다. 치환체들은 다음 것들을 포함할 수 있다:

다음과 같은 탄소를 포함하는 기들

알킬,

아릴(예, 치환된 페닐 및 비치환된 페닐),

아릴알킬 (예, 치환된 벤질 및 비치환된 벤질);

다음과 같은 할로겐 원자와 할로겐을 포함하는 기들

할로알킬 (예, 트리플루오로메틸),

할로아릴(예, 클로로페닐);

다음과 같은 산소를 포함하는 기들

알코올 (예, 히드록시, 히드록시알킬, 히드록시아릴,

(아릴)(히드록시)알킬),

에테르 (예, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시아릴, 아릴옥시아릴),

알데히드 (예, 카르복스알데히드),

케톤 (예, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐,

알킬카르보닐알킬, 알킬카르보닐아릴,

아릴카르보닐알킬, 아릴카르보닐아릴,

아릴알킬카르보닐, 아릴알킬카르보닐알킬,

아릴알킬카르보닐아릴),

산 (예, 카르복시, 카르복시알킬, 카르복시아릴),

에스테르와 같은 산 유도체들

(예, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐,

알콕시카르보닐알킬, 아릴옥시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐아릴, 아릴옥시카르보닐아릴, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시알킬),

아미드

(예, 아미노카르보닐, 모노- 또는 디-알킬아미노카르보닐, 아미노카르보닐알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노카르보닐알킬, 아릴아미노카르보닐 또는

아릴알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노,

아릴카르보닐아미노 또는 아릴알킬카르보닐아미노),

카바메이트

(예, 알콕시카르보닐아미노,

아릴옥시카르보닐아미노,

아릴알킬옥시카르보닐아미노,

아미노카르보닐옥시, 모노- 또는

디-알킬아미노카르보닐옥시,

아릴아미노카르보닐옥시 또는

아릴알킬아미노카르보닐옥시),

우레아

(예, 모노- 또는 디-알킬아미노카르보닐아미노,아릴아미노카르보닐아미노 또는

아릴알킬아미노카르보닐아미노);

다음과 같은 질소를 포함하는 기들

아민 (예, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노,

아릴아미노, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬),

아지드,

니트릴 (예, 시아노, 시아노알킬),

니트로;

다음과 같은 황을 포함하는 기들

티올, 티오에테르, 설폭사이드와 설폰

(예, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐,

알킬티오알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 아릴티오, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 아릴티오알킬,

아릴설피닐알킬, 아릴설포닐알킬);

및 하나 이상의, 바람직하게는 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클릭기들

(예, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴,

피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴,

옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 아지리디닐,

아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐,

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

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

7-아자인돌릴, 벤조피라닐, 쿠마리닐,

이소쿠마리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐,

나프트리디닐, 시놀리닐, 퀴나졸리닐,

피리도피리딜, 벤즈옥사지닐, 퀸옥살리닐,

크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 프탈아지닐과 카르보리닐).

구조식(I)의 화합물에서 바람직하게는 R_1과 R_2는 수소 및 저급 알킬(바람직하게는 비시클릭 저급알킬이고, 더 바람직하게는 메틸)로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 수소로부터 선택된다. R_1과 R_2가 알킬로부터 선택된 경우, 상기 알킬기는 비치환된 것이 바람직하다.

바람직하게는, 구조식(I)의 화합물은 R_1과 R_2가 같은 화합물로부터 선택된다. 바람직하게는, R_1과 R_2는 모두 수소이다.

구조식(I)의 화합물은 R_3가 알킬, 바람직하게는 저급알킬, 더 바람직하게는 비시클릭 저급 알킬, 가장 바람직하게는 메틸인 화합물로부터 선택된다.

R_4와 R_5는 수소와 알킬(시클로알킬, 할로-알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 아릴알킬을 포함하는)로부터 선택된다. 바람직하게는 R_4와 R_5는 수소와 저급 알킬로부터, 더 바람직하게는 수소와 비시클릭 저급 알킬로부터, 가장 바람직하게는 수소로부터 독립적으로 선택된다.

R_6과 R_7은 바람직하게는 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬(시클로알킬, 할로-알킬(트리플루오로메틸과 같은)과 아릴알킬), 아릴, 알콕시(아릴알콕시를 포함하는), 아릴옥시, 알킬티오, 알킬설폭실과 알킬설포닐로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, R_6과 R_7은 수소와 알킬로부터, 더 바람직하게는 수소와 저급알킬로부터, 보다 바람직하게는 수소와 비시클릭 저급 알킬로부터, 가장 바람직하게는 수소로부터 독립적으로 선택된다.

고리 A는 부분적으로 불포화된 링(부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 고리를 포함하는) 또는 방향족 고리(헤테로방향족 고리를 포함하는)일 수도 있다. 상술한 바와 같이, 고리 A는 치환되거나 비치환될 수 있다. 고리 A가 치환된 경우, 치환기는 고리의 탄소 원자 상에 존재할 수 있고, 또는 고리가 하나 이상의 헤테로원자(들)을 포함하고, 헤테로원자의 원자가가 치환된 경우, 고리의 헤테로원자 상에 존재할 수 있다.

여기서 설명된 바의 용어 " 부분적으로 불포화된 고리" 는 불포화된 고리 원자와 하나 이상의 이중 결합을 포함하지만, 방향족이 아닌 고리, 예컨대 시클로펜테닐 고리 또는 시클로헥세닐 고리를 의미한다. 따라서, 부분적으로 불포화된 고리 A는 하나의 이중 결합, 즉 고리 A가 붙은 페닐 고리의 불포화 탄소 원자들 사이에 이중 결합을 포함할 수 있다. 여기에서, A가 붙은 페닐 고리의 불포화된 위치에 있는 탄소 원자 이외의 고리 A의 원자들은 포화된다. 또한, 부가적인 이중결합을 포함하는 부분적으로 불포화된 고리 A는 부가적인 이중 결합이 고리 A를 방향족으로 되게 하지 않는다.

A가 하나 이상의 헤테로원자(들)을 포함하는 경우에, 헤테로원자는 N, O와 S로부터 선택되는 것이 바람직하다. 한 실시예에서는 헤테로원자(들)는 O와 S로부터 선택된다. A가 하나 이상의 헤테로원자(들)를 포함하는 경우에, 바람직하게 A는 하나 또는 2개의 헤테로원자(들)를 포함하며, 바람직하게는 하나의 헤테로원자만을 포함한다.

한 가지 실시예에서, A가 헤테로원자(들)를 포함하는 경우, A는 부분적으로 불포화이다. 또 다른 실시예에서, A가 방향족인 경우, A는 헤테로원자를 포함하지 않는다.

바람직하게 A는 부분적으로 불포화이다.

A는 5-원자 고리, 특히 5-원자 부분적으로 불포화된 고리인 것이 바람직하다.

A는 부분적으로 불포화인 것이 바람직하고, 고리 A가 붙은 페닐 고리의 불포화 탄소 원자 이외의 고리 A의 원자들은 포화인 것이 바람직하다.

한 가지 실시예에서, 구조식의 화합물들은 A가 부분적으로 불포화된 5-원자 카르보시클릭 고리 또는 5-원자 헤테로시클릭 고리(바람직하게는 부분적으로 불포화)인 화합물로부터, 바람직하게는 A가 부분적으로 불포화된 5-원자 헤테로시클릭 고리(바람직하게는 여기에서, 고리의 헤테로원자(들)는 O 또는 S이고, 특히 O이다)인 화합물로부터 선택된다.

또 다른 실시예에서, 구조식(I)의 화합물은 A가 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 페닐, 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-1,4-디옥신과 테트라히드로피리디닐(N-아세틸테트라히드로피리디닐을 포함하는)로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물로부터 선택된다.

본 발명의 화합물들은 하나 이상의 비대칭성 탄소 원자를 포함할 수 있으므로, 화합물들은 다른 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 화합물들은 예컨대, 라세미체 또는 광학적으로 활성이 있는 형태일 수 있다. 광학적으로 활성이 있는 형태는 라세미체의 분리 또는 비대칭성 합성에 의해 얻을 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 R_3와 NR_1R_2가 결합된 탄소 원자에서 바람직한 입체화학은 (S)이다.

본 발명의 한 가지 실시예에서, 화합물들은 바람직하게는 다음으로부터 선택된다:

(S)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민,

(R)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-9-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-1H-벤즈[g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]-2-프로필아민,

[2S,3'(R 또는 S)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

[2S,3'(S 또는 R)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 및

(S)-2-[6-(아세틸)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-2-프로필아민.

본 발명의 바람직한 실시예에서, 화합물들은 다음으로부터 선택된다:

(S)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

(S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]-2-프로필아민,

[2S,3(R 또는 S)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 및

[2S,3(S 또는 R)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민,

더 바람직하게는 (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로푸로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민과 (S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로텐트[g]인돌릴)]-2-프로필아민으로부터 선택된다.

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

구조식(Ⅰ)의 화합물들은 5-HT_2 수용체 기능과 관련된 장애의 치료(예방치료를 포함하는)에 사용될 수 있다. 이 화합물은 수용체 작용물질 또는 길항물질로서 작용할 수 있으며, 바람직하게는 수용체 작용물질이다. 바람직하게는 이 화합물들은 5-HT_{2B} 및/또는 5-HT_{2C} 수용체 기능과 연관된 장애의 치료(예방 치료를 포함하는)에 사용될 수 있다. 바람직하게는 이 화합물들은 5-HT_{2C} 수용체 활성도가 필요하고, 바람직하게는 5-HT_{2C} 수용체 작용물질이 필요한 장애의 치료(예방 치료를 포함하는)에 사용될 수 있다.

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

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

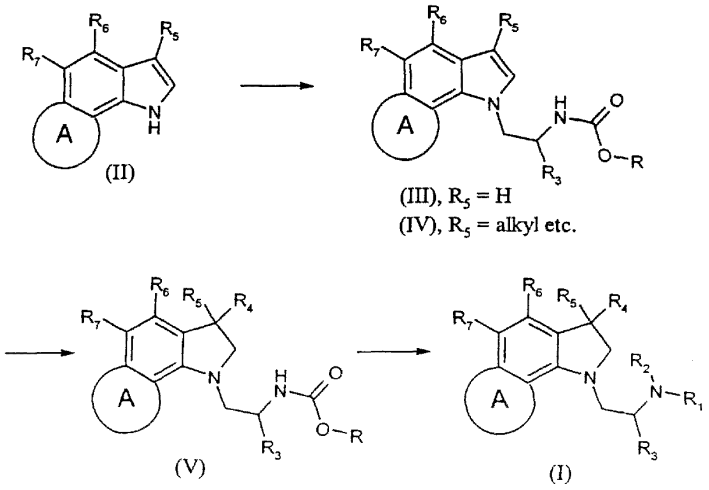
본 발명의 다른 관점에 따르면, 구조식(I)의 화합물의 효과적인 사용량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상술한 장애들로 구성된 군으로부터 선택된 장애 치료방법을 제공한다. 바람직한 실시예에서는 비만증의 치료법(예방치료를 포함하는)을 제공한다.

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

본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 예컨대 하기의 반응도 1에 설명된 방법으로 구조식(Ⅰ)의 화합물의 제조 방법을 제공한다. R_1 ~R_7 은 미리 정의한 바와 같다.

N-알킬인돌(III)은 메틸설폭사이드와 같은 용매 내에서 수산화칼륨과 같은 강염기 존재하에서 적절한 인돌(II)과 카바밀에틸설포네이트의 반응으로 제조할 수 있다. 필요하면, N-알킬인돌(IV)은 산촉매 존재 하에서 아세트산 무수물과 같은 아실화제로 반응시킨 다음에 THF와 같은 용매 내에서 디보란과 같은 환원제로 처리하여 N-알킬인돌(III)로부터 얻을 수 있다. 인돌린(V)은 아세트산 또는 디클로로메탄과 같은 용매 내에서 소듐시아노보로하이드라이드 또는 테트라부틸암모늄 보로하이드라이드와 같은 환원제로 N-알킬인돌(IV)을 환원시켜서 얻을 수 있다. 인돌린(I)(R_1 =R_2 =H)은 보호된 아민기능을 나타내기에 적합한 시약과 인돌린(V)을 반응시켜 얻을 수 있다.

반응도 1



구조식(I)의 화합물들(R_1 및/또는 R_2 =알킬)은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 포름산 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제 존재 하에서 적절한 알데히드 또는 케톤으로써 환원적 알킬화 반응과 같은 표준방법에 의해 구조식 (I)의 화합물들(R_1 =R_2 =H)로부터 제조될 수 있다.

여기에서 언급된 다른 방법들 중의 어느 것에서, 치환기 R_1 ~R_7 이 요구되는 것과 다른 것이라면, 치환기는 공지된 방법에 의해 원하는 치환기로 전환될 수 있다. 치환기 R_1 ~R_7 은 반응이 실시 중인 조건에 대하여 보호가 필요할 수도 있다. 이런 경우에, 보호기는 반응이 완결된 후에 제거될 수 있다.

상술한 방법들은 유리된 염기형태 또는 산부가염으로서의 본 발명의 화합물을 제공하도록 실시될 수 있다. 만일 본 발명의 화합물이 산부가염으로서 얻어지면, 유리된 염기는 산부가염의 용액을 염기화시켜서 얻을 수가 있다. 거꾸로 공정의 생성물이 유리된 염기이면, 산부가염은 적당한 유기 용매에 유리된 염기를 용해시키고, 이 용액을 염기성 화합물로부터 산부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라 산으로 처리하여 얻을 수 있다.

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

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

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

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

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

본 발명의 활성화합물들은 코코아버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 전형적인 좌약 염들을 포함하는 좌약 또는 정체관장제와 같은 직장용 조성물로 조제될 수도 있다.

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

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

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

실시예

분석 절차

1. 세로토닌 수용체들에 결합

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

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

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

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

구조식(I)의 화합물의 결정된 활성도는 표 1에 나타낸다.

Compound	K_i (2C)	K_i (2B)	K_i (2A)
1	107	39	173
6	70	218	223

2. 기능성 활성도

구조식(Ⅰ)의 화합물들의 기능성 활성도는 형광이미지판독기(Fluorimetric Imaging Plate reader, FLIPR)를 사용하여 다음과 같은 방법으로 평가되었다.

h5-HT_{2C} 또는 h5-HT_{2A} 수용체 중 어느 것을 발현하는 CHO 세포들을 세고, 융합성 단층을 제공하도록 테스트하기 전 날에 표준형 96 웰 마이크로타이터 플레이트내에 도포하였다. 다음 날 세포들을 약 90분간 95%습도의 CO_2 인큐베이터내에서 37℃의 DMSO에 용해된 플루론산(Pluronic acid)과 Fluo 3-AM을 포함하는 혈청이 유리된 배양 유지 배지로 배양하므로써 칼슘 민감성 염료인 Fluo 3-AM으로 세포들을 염색했다. 혼입되지 않은 염료는 자동화세포세척기를 사용하여, 전체부피가 100㎕/well이 되도록 20mM HEPES와 2.5mM 요소 배출 촉진제(분석용 완충액)를 포함하는 Hanks 평형 염 용액으로 세척을 하여 제거했다.

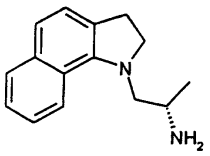
형광성 측정 동안에 약품(분석용 완충액 50㎕에 용해한)을 FLIPR 96웰 플레이트의 각각의 웰에 70㎕/초의 속도로 첨가했다. 측정은 1초 간격으로 했으며, 최대의 형광 시그널을 측정하고(약품 첨가 후 약 10~15초), 10μM 5-HT(100%)에 의해 생성된 반응과 비교했다. 반응은 퍼센트 반응(상대적인 효능)으로 표시된다. 투여량 반응 곡선은 Graphpad Prism(Graph Software Inc.)을 사용하여 그렸다.

구조식(I)의 화합물의 결정된 활성도를 표 2에 나타낸다.

화합물	h5-HT_{2A}		h5-HT_{2C}	
	EC_{50} (nM)	상대 효율 (%)	EC_{50} (nM)	상대 효율 (%)
1	1374	51	158	79
2	>10 000	-	1720	44
3	138	81	6	94
4	505	66	47	89
5	48	77	0.4	86
6	312	71	47	90
7	1835	14	440	68
8	10000	0	217	69
9	1143	22	50	74
10	403	15	51	67

합성 실시예

실시예 1 : (S)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민 헤미-퓨마레이트



(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌

벤즈[g]인돌(1.5g, 10mmol)(Bartoli 등,Tetrahedron Lett., 1989,30(16), 2129~32)을 메틸설폭사이드(50mL) 중의 분말로 된 수산화칼륨(85%, 4.8g, 72mmol)의 교반된 현탁액에 부분적으로 첨가하였다. 혼합물을 35℃로 가온하고 30분간 교반하였다. 메틸설폭사이드(20mL) 중의 (S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로판 메탄설포네이트(11.4g, 45mmol) 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 20시간동안 교반하고, 물(100mL)과 에테르(3×50mL) 사이에서 분배하였다. 모은 유기 추출물을 소금물(2×)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 헵탄-에틸아세테이트(3:1)]로 정제하여 백색고체로서 생성물(0.7g, 12%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 1686, 1529, 1366, 1176, 1058, 804 and 685; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.19 (3H, d, *J* 5.5 Hz), 1.54 (9H, s), 3.96-4.05 (1H, m), 4.36-4.51 (2H, m), 4.91 (1H, brs), 6.59 (1H, t, *J* 3 Hz), 7.04 (1H, d, *J* 3 Hz), 7.39 (1H, d, *J* 8 Hz), 7.48 (1H, d, *J* 8 Hz), 7.55 (1H, t, *J* 7 Hz) 7.66 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.92 (1H, d, *J* 8.5 Hz) and 8.51 (1H, brs).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌린

아세트산(10mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌 (0.49g, 1.5mmol)의 교반된 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 0.30g, 4.5mmol)를 부분적으로 첨가하였다. 혼합물을 16시간동안 교반하고, 에테르(40mL)와 포화 수용성 중탄산소다용액(3×50mL) 사이에서 분배하였다. 유기층을 소금물(2×)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 헵탄-에틸아세테이트(6:1)]로 정제시켜 연황색 고체로서 생성물(0.24g, 49%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 1689, 1528, 1362, 1298, 1051 and 790; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.39 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.45 (9H, s), 3.11-3.28 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.78 (1H, brs), 7.30-7.38 (1H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.72-7.81 (1H, m) and 7.98-8.01 (1H, m).

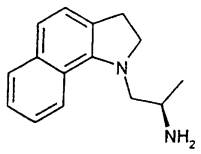
(S)-1-(벤즈[g]인돌-1-일)-2-프로필아민 헤미-퓨마레이트

디클로로메탄(2mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌린(0.23g, 0.7mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로 아세트산(2mL)을 방울방울 첨가하였다. 혼합물을 1시간동안 교반하고, 수용성 수산화나트륨 용액(2M, 20mL)과 디클로로메탄(3×20mL) 사이에서 분배하였다. 모은 유기 추출물을 소금물(2×)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜서 연황색 오일을 얻었다. 오일을 2-프로판올(5mL)에 용해시키고, 용액을 끓을 때까지 가

열한 후에 퓨마르산(0.08g, 0.7mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켜 여과하였다. 필터-케이크를 진공건조시켜 백색고체로서 생성물(0.13g, 65%)을 얻었다:

mp. 205-207 °C; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 1.23 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 3.01-3.69 (7H, m), 6.39 (1H, s), 7.31-7.40 (4H, m), 7.83 (1H, m) and 8.06 (1H, m).

실시예 2: (R)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민 헤미-퓨마레이트



(R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌

(R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌은 벤즈[g]인돌과 (R)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로판 메탄설포네이트를 사용하여, 실시예 1에서 설명된 방법에 따라서 제조하여 연황색 고체로서 생성물(0.69g, 35%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 1686, 1529, 1467, 1176, 1058, 804 and 722; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.15 (3H, d, *J* 7 Hz), 1.41 (9H, s), 4.16-4.28 (1H, m), 4.38-4.49 (2H, m), 4.91 (1H, brs), 6.59 (1H, d, *J* 3 Hz), 7.04 (1H, d, *J* 3 Hz), 7.40 (1H, t, *J* 7 Hz), 7.49 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.55 (1H, t, *J* 7 Hz), 7.68 (1H, d, J 9 Hz), 7.91 (1H, d, J 8 Hz) and 8.50 (1H, brs).

(R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌린

(R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌린은 (R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌을 사용하여 실시예 1에서 설명된 방법에 따라서 제조하여 연황색 고체로서 생성물(0.14g, 28%)을 얻었다: IR ν_{max} (Nujol/cm^{-1} 1689, 1528, 1362, 1298, 1169, 1051 및 789;

NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.34 (3H, d, *J* 7.5 Hz), 1.41 (9H, s), 3.07-3.23 (2H, m), 3.27-3.35 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.21-7.24 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.72 (1H, d, *J* 7.5 Hz) and 7.93 (1H, d, *J* 7.5 Hz).

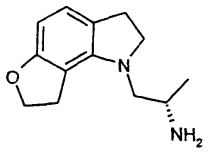
(R)-1-(6-벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민 헤미-퓨마레이트

(R)-1-(6-벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민 헤미-퓨마레이트는 (R)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-벤즈[g]인돌린을 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 제조하여 백색고체로서 생성물(0.12g, 95%)을 얻었다.

mp. 205-207 °C; NMR

δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d, J 6.5 Hz), 3.01-3.69 (7H, m), 6.39 (1H, s), 7.31-7.40 (4H, m), 7.83 (1H, m) and 8.06 (1H, m).

실시예 3: (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트



2,3-디히드로벤조[b]퓨란-5-카르복스알데히드 및 2,3-디히드로벤조[b]퓨란-7-카르복스알데히드

-5℃, 아르곤 대기하에서 디클로로메탄(250mL) 중의 2,3-디히드로벤조[b]퓨란(9.4mL, 83.4mmol)의 교반된 용액에, 온도를 0℃ 이하로 유지키면서 15분에 걸쳐서 티타늄(IV) 클로라이드(18mL, 167.0mmol)를 방울방울 첨가하였다. 첨가가 완료된 후에 온도를 0℃이하로 유지시켜 주면서 10분간 더 적갈색 반응 혼합물을 교반한 후 α,α-디클로로메틸메틸에테르(8.3mL, 91.6mmol)를 방울방울[주의-발열]로 첨가하였다. 첨가 완료 후에, 선명한 진홍색 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐서 주위온도로 가온시킨 후, 중탄산소다(700mL)의 포화수용액에 주의하여 부었다. 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 상들을 분리하고, 수용상을 디클로로메탄(2×400mL)으로 추출하였다. 모은 유기 분액들을 소금물(300mL)로 세척, 건조($MgSO_4$), 진공농축시켜 청-흑색 액체로서 알데히드 생성물(11.48g, 93%)의 혼합물[5-CHO : 7-CHO (4:1)]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용하였다.

메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]퓨란-5-일)프로펜에이트 및 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]퓨란-7-일)프로펜에이트

-13℃, 아르곤 대기하에서 무수 메탄올(220mL) 중의 포타슘 t-부톡사이드(31.0g, 0.26mol)의 교반된 용액에 40분에 걸쳐서 메틸 아지도아세테이트(31.7g, 0.27mol)와 2,3-디히드로벤조[b]퓨란-5-카르복스알데히드와 2,3-디히드로벤조[b]퓨란-7-카르복스알데히드(4:1 혼합물; 10.15g, 69mmol)의 혼합물을 방울방울로 첨가하였다. 첨가가 완전히 끝난 후에, 반응 혼합물을 -10℃에서 1시간동안 교반한 다음에 0℃에서 밤새 보관하였다(통풍구가 있는).

반응 혼합물을 에틸아세테이트(750mL)와 물(1L) 사이에서 분배하고, 수용상을 에틸아세테이트(2×300mL)로 추출하였다. 모은 유기 분액들을 소금물(300mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 조생의 오일을 얻었다. 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 디클로로메탄-헵탄(1:1)]로 정제시켜 연황색 고체로서 생성물(11.4g, 68%)의 혼합물[5-치환 : 7-치환 (4:1)]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용하였다.

메틸 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트 및 메틸 5,6-디히드로퓨로[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트

환류하의 아르곤 대기하에서 교반된 키실렌(800mL)에 3.5시간에 걸쳐서 키실렌(300mL) 중의 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]퓨란-5-일)과 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]퓨란-7일)프로펜에이트(4:1 혼합물; 11.4g, 46.5mmol)의 용액을 방울방울 첨가하였다. 완전한 첨가 후에 혼합물을 30분간 더 가열환류시킨 후에, 증류시켜 키실렌(750mL)을 제거하였다. 잔사 용액을 교반시키면서 밤새 주위온도로 냉각시켰다.

결과적으로 생긴 침전을 여과하고, 차가운 키실렌으로 세척시켜 백색 고체로서 생성물(5.90g, 59%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f)-1:1]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다. 여과액을 진공농축시키고, 잔사를 뜨거운 키실렌(100mL)으로 재결정시켜 연황색고체로서 생성물(2.23g, 22%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e) - 12:48:40]을 얻었다.

7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌-2-카르복실산과 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌-2-카르복실산

물(140mL) 중의 메틸 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트와 메틸 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트(1:1)(5.85g, 26.9mmol)의 교반된 현탁액에 수산화칼륨(85%; 3.55g, 53.8mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3.75시간동안 가열환류한 후에 주위온도로 냉각시켰다. 염산(2.5N 수용성; 29mL)을 첨가하고, 생성된 침전을 여과하고, 물로 세척하여 회백색 고체로서 생성물(5.47g, 100%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f) 1:1]을 얻었으며, 더 정제없이 사용되었다.

7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌 및 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌

페닐에테르(250mL) 중의 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌-2-카르복실산과 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌-2-카르복실산(1:1)(5.46g, 26.9mmol)의 교반된 용액을 45분동안 가열환류한 후에 주위온도로 냉각하였다. 헵탄(500mL)을 첨가하고, 가압하에서 이 혼합물을 헵탄이 팩킹된 SiO_2 컬럼을 통과시켰다. 컬럼을 헵탄(1.5L)으로 용리시킨 후, 헵탄-디클로로메탄(1:1, 1L)으로 용리시키고, 마지막으로 디클로로메탄으로 용리시켜 백색고체로서 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(230mg, 5.4%)을 얻는다.

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3382, 2925, 2854, 1644, 1618, 1497, 1463, 1441, 1435, 1368, 1326, 1234, 1140, 1021, 970, 793, 719, 622, 533 and 475; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.31 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 4.66 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* 2, 3.5 Hz), 6.73 (1H, d, *J* 8 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* 2, 3.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* 8.5 Hz) and 7.83 (1H, brs).

또한 수집된 것은 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌(667mg, 15.6%)과 혼합된 분액(2.94g, 68.7%)이다. 혼합된 이성질체들을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2:에틸아세테이트-헵탄(1:3)]에 의해 더 분리시켜 백색고체로서 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(408mg, 9.5%)과 5,6-디히드로퓨로[3,2-f]인돌(690mg, 16%)을 얻었다.

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌

38℃(외부 온도), 아르곤 대기하에서 디메틸 설폭사이드 중의 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(392mg, 2.46mmol)의 교반된 용액에 분말의 수산화칼륨(85%; 650mg, 9.85mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 현탁액을 1시간동안 교반하였다. (S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로판 메탄설포네이트(1.50g, 5.9mmol)의 용액을 45분에 걸쳐서 방울방울 첨가하고, 혼합물을 4일간 교반하였다. 이 후에, 반응물을 얼음물(100ml)에 부어 급냉시키고, 결과적으로 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 얼음물로서 세척하여 연한 핑크색 고체로서 생성물(580mg, 74%)을 얻었다. R_f 0.25[에틸 아세테이트-헵탄 (3:7)];

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3360, 2925, 2854, 1687, 1516, 1460, 1366, 1341, 1299, 1233, 1224, 1173, 1079, 969, 794, 712 and 608; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.09 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.39 (9H, s), 3.52 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.27 (1H, m), 4.63 (2H, t, *J* 9 Hz), 6.42 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 6.68 (J, d, *J* 8.5 Hz), 6.89 (1H, d, *J* 3.5 Hz) and 7.33 (1H, d, *J* 8.5 Hz).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌

5℃, 아르곤 대기하에서 아세트산(40mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(565mg, 1.79mmol)의 교반된 용액/현탁액에 소듐 시아노보로하이드라이드(371mg, 5.90mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 밤새 교반하였다. 결과로 생성된 용액을 얼음물(100mL)에 붓고, 30% 수산화암모늄의 첨가에 의해 염기화(~pH8~9)하고, 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 찬 얼음물로 세척하였다. 원료 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄 (3:7)]로 정제하여 백색고체로서 생성물(412mg, 72%)을 얻었다:

mp 141-142.5 °C; 분석치: C, 67.87; H, 8.21; N, 8.80%. $C_{18}H_{26}N_2O_3$ 이론치: C, 67.90; H, 8.23; N, 8.79%.

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

메탄올(25mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌(392mg, 1.23mmol)의 교반된 용액/현탁액에 진한 염산(0.37mL)을 첨가하고, 혼합물을 1.5시간동안 가열환류한 후, 주위 온도로 냉각하였다. 용매를 진공내에서 제거시키고, 잔사를 에테르와 소량의 아세톤으로 처리하고, 여과하고, 에테르로 세척하여 비스-하이드로클로라이드염으로서 생성물(366mg, 100%)을 얻었다. 이염 326mg을 에테르와 수성 가성소다용액사이에서 분배하고, 수용상을 에테르로 추출하였다. 모은 유기분액들을 건조(황산마그네슘)시키고, 진공농축시켜 연황색 오일(216mg)로서 유리 아민을 얻었다. 뜨거운 2-프로판올(0.5mL) 중의 상기 오일의 용액을 뜨거운 2-프로판올(2mL) 중의 퓨마르산(127mg, 1.09mmol)의 교반용액에 첨가하여 생성된 현탁액을 주위 온도로 냉각 후에, 0℃로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 얼음같이 차가운 2-프로판올로 세척시킨 다음에 에테르로 세척하여 mp. 215.5~217℃(분해)의 백색고체로서 생성물(279mg, 76%)을 얻었다;

분석치: C, 60.98; H, 6.78; N, 8.26%. $C_{13}H_{18}N_2O.C_4H_4O_4$ 이론치: C, 61.07; H, 6.63; N, 8.37%.

또, 실시예 3은 다음의 절차를 사용하여 합성될 수 있다.

2-(2'-히드록시에틸)-3-메톡시-N-t-부톡시카르보닐-아닐린

아르곤 대기하에서 에테르(2L) 중의 N-t-부톡시카르보닐-아니시딘(431g, 1.93mol)의 교반된 용액을 -20℃로 냉각하였다. t-부틸리튬(1.7M, 헥산, 2.5L, 4.25mol)의 용액을 방울방울로 첨가하고, 반응물을 -20℃에서 3시간동안 교반시켰다. 반응물을 -50℃로 냉각시키고, 에틸렌옥사이드(136g, 3.09mol)를 적가하였다. 반응물을 1시간에 걸쳐서 0℃로 가온한 다음에 실온에서 1시간동안 교반시켰다. 반응물을 포화수용성 염화암모늄 용액(2.5L)에 붓고, 혼합물을 에테르(3×2.5L)로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 진공농축시켜 연황색 오일을 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2;헵탄-에틸아세테이트(5:1)]로 정제시켜 황색결정성 고체로서 표제화합물(176g, 37%)을 얻었다;

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.51 (9H, br s), 2.91 (2H, t, *J* 6.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.87 (2H, q, *J* 5.0 Hz, 10.5 Hz), 6.64 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.18 (1H, t, *J* 9.0 Hz), 7.38 (1H, m), 7.55 (1H, br s); IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3407, 3212, 2955, 2854, 1721, 1592, 1508, 1476, 1438, 1370, 1267, 1234, 1162, 1047 and 773.

2,3-디히드로-4-벤조퓨란아민

2-(2'-히드록시에틸)-3-메톡시-N-t-부톡시카르보닐-아닐린(158g, 0.59mol)을 실온에서 아세트산(30%, 1.7L) 중의 HBr의 교반된 용액에 부분적으로 첨가하였다. 반응을 환류하에서 4시간동안 가열환류하였다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaOH 용액(6N)으로 염기화시켜 pH14로 만들고, 디클로로메탄(3×2L)으로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 건조(황산마그네슘), 증발시켜 오렌지색 오일(78g, 92%)로서 표제화합물을 얻었다;

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.99 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 3.55 (2H, br s), 4.57 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 6.19 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.25 (2H, d, *J* 7.5 Hz), 6.92 (1H, t, *J* 8.0 Hz); IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 2853, 2610, 1544, 1462, 1262, 1234, 986 and 761.

N-[5-(2,3-디히드로벤조[b]퓨라닐)]-2-(히드록시이미노)아세트아미드

2,3-디히드로-4-벤조퓨란아민(72.3g, 0.54mol), 히드록실아민 히드로클로라이드(131.3g, 1.8mol), 진한 염산(45mL)과 물 (1265mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 물(1265mL) 중의 클로랄 하이드레이트(98.2g, 0.59mol)를 첨가한 후, 고체 소듐 설페이트(767g, 5.4mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간동안 가열환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과시켜서 모았다. 고체를 에틸아세테이트(250mL)와 물(250mL) 중에서 현탁시키고, 에틸아세테이트(3×250mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 연갈색 고체로서 표제화합물(41g, 38%)을 얻었다;

NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 3.12 (2H, t, *J* 9.0 Hz), 4.52 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 6.58 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.06 (1H, t, *J* 8.5 Hz), 7.14 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.7 (1H, s), 9.66 (1H, br s), 12.19 (1H, br s); IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3389, 3160, 2923, 1661, 1620, 1607, 1540, 1453., 1238, 1060, 1029, 982 and 780.

2,3,7,8-테트라히드로-1H-퓨로[2,3-g]인돌-2,3-디온

메탄설폰산(200mL)을 0℃에서 활발히 교반시키면서 N-[5-(2,3-디히드로벤조[b]퓨라닐)]-2-(히드록시이미노)아세트아미드(17g, 82.5mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반시킨 후에 얼음물(500mL) 속에 부었다. 수용성 혼합물을 중화(수산화암모늄)시키고, 여과시켜 적색 고체로서 표제화합물(12.4g, 80%)을 얻었다;

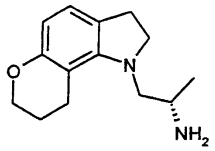
NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 3.08 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 4.72 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 6.45 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 11.15 (1H, br s); IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3225, 2925, 1752, 1709, 1642, 1605, 1490, 1448, 1377, 1357, 1243 and 1039.

7,8-디히드로-1H-퓨로[2,3-g]인돌

테트라히드로퓨란(100mL) 중의 2,3,7,8-테트라히드로-1H-퓨로[2,3-g]인돌-2,3-디온(9.05g, 47.9mmol)의 용액을 -20℃, 아르곤 대기하에서 교반하였다. 고체 소듐보로하이드라이드를 부분적으로 첨가하고, 반응물을 -20℃에서 20분간 교반시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(11.9mL, 96mmol)를 90분에 걸쳐서 방울방울로 첨가한 다음에 혼합물을 0℃로 가온시키고, 1시간동안 교반하였다. 물(100mL)로써 반응물을 급냉시키고, 용액을 에틸아세테이트(3×150mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 황색 고체를 얻었으며, 이를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2;헵탄-에틸아세테이트(5:1)]로 정제하여 표제화합물(3.2g, 42.8%)을 얻었으며, 분석 데이터는 상술한 바와 같다.

실시예 3의 합성법은 상기에서 설명한 바에 따라 완결되었다.

실시예 4: (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민퓨마레이트



크로만

아르곤 대기하에서 아세트산(150mL) 중의 4-히드록시크로만(10.14g, 67.5mmol)의 교반된 용액에 아세트산무수물(12.7mL, 135mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 가열환류한 다음 주위 온도로 냉각하였다. 탄소상의 팔라듐(10wt%; 1.8g, 2.5mol%)을 첨가하고 혼합물을 수소압 42psi하에서 파아르(Parr) 수소반응기 내에서 밤새 진탕시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공내에서 제거시키고, 잔사를 에틸아세테이트에 용해시켰다. 용액을 포화수용성 중탄산소다용액, 소금물 로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 연한 황색 액체로서 생성물(7.73g, 85%)을 얻었다:

IR ν_{max} (film)/cm^{-1} 2937, 2863, 1737, 1609, 1582, 1490, 1456, 1304, 1267, 1228, 1189, 1116, 1065, 1008 and 754; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.00 (2H, m), 2.78 (2H, t, *J* 6.5 Hz), 4.17 (2H, t, *J* 7 Hz), 6.81 (2H, m) and 7.05 (2H, m).

크로만-6-카르복스알데히드 및 크로만-8-카르복스알데히드

크로만-6-카르복스알데히드와 크로만-8-카르복스알데히드의 혼합물은 크로만(7.70g, 57.4mmol)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조하여 연한 오렌지색 액체로서 알데히드 생성물(8.98g, 96%)의 혼합물[6-CHO:8-CHO (1:1)]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조피란-6-일)프로펜에이트 및 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조피란-8-일)프로펜에이트

메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조피란-6-일)프로펜에이트 및 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조피란-8-일)프로펜에이트는 크로만-6-카르복스알데히드와 크로만-8-카르복스알데히드(8.95g, 55.2mmol)의 혼합물(1:1)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조하여, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 디클로로메탄-헵탄(1:1)]로 정제 후에 연황색 고체로 생성물(5.15g, 36%)의 혼합물[6-치환:8-치환 (3:1)]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

메틸 7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트와 메틸 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트

메틸 7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트와 메틸 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트는 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조되고, 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조피란-6-일)프로펜에이트와 메틸-2-아지도-3-(2,3-디히드로-4H-벤조퓨란-8-일)프로펜에이트(5.1g, 19.7mmol)의 혼합물(3:1)을 사용하여 황색고체로서 생성물(4.33g, 94%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e)-10:2:5]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실산, 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실산 및 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실산

7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실산, 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실산 및 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실산은 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조되었으며, 메틸 7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트와 메틸 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트(4.33g, 18.7mmol)의 혼합물(10:5:2)을 사용하여, 이소프로필에테르로 처리 후, 백색고체로서 생성물(2.30g, 57%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e)-7:1:2]을 얻었다. 여과액을 증발시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(2:1)+0.5% 아세트산]로 정제하여, 오일을 얻었으며, 이를 이소프로필에테르-헵탄으로 처리하여 고체화하여 백색 고체로서 생성물(818mg, 20%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e)-44:22:34]을 얻었다. 생성물을 모아서 더 정제없이 사용하였다.

7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌, 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-g]인돌 및 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌

7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌, 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-g]인돌 및 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌은 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조되었으며, 7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-2-카르복실산, 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌-2-카르복실산과 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌-2-카르복실산(3.12g, 14.4mmol)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e) - 11:1:4]을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2차 컬럼 상에서 더 분리없이) 처리 후에 백색의 결정성 고체[R_f0.46 (SiO_2; 디클로로메탄)] 생성물(2.01g, 80%)의 혼합물[(2,3-g):(2,3-e)-72:28]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다. 또한 수집된 것은 회백색 고체[R_f0.33(SiO_2; 디클로로메탄)]로서 6,7-디히드로-5H-피라노[3,2-f]인돌(250mg, 10%)이었다.

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌은 7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌과 5,6-디히드로-7H-피라노[2,3-e]인돌(1.34g, 7.7mmol)의 혼합물[(2,3-g):(2,3-e) - 7:3]을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조하여, 플래쉬 컬럼 크로마토크래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:4)]에 의한 정제 후에 백색 고체로서 생성물(890mg, 35%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3352, 2925, 2855, 1687, 1611, 1528, 1458, 1424, 1367, 1358, 1247, 1167, 1054, 961, 704 and 632; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.03 (3H, d, *J* 7 Hz), 1.36 (9H, s), 3.10 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.94 (1H, sept, *J* 7 Hz), 4.12 (1H, m), 4.15 (2H, dd, *J* 4.5, 6 Hz), 4.46 (1H, m), 6.35 (1H, d, *J* 3 Hz), 6.63 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 6.82 (1H, d, *J* 3 Hz) and 7.27 (1H, d, *J* 8.5 Hz).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌은 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌(870mg, 2.63mmol)을 사용하여 다음의 변형된 방법으로 제조되었다. 염기화 단계 후에, 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 소금물로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 백색고체로서 생성물(860mg, 98%)을 얻었다:

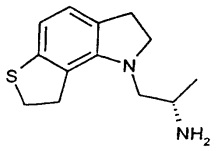
mp. 137-140 °C; 분석치: C, 68.71; H, 8.49; N, 8.39%. $C_{19}H_{28}N_2O_3$ 이론치: C, 68.65; H, 8.49; N, 8.42%.

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트는 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌(820mg, 2.47mmol)을 사용하여 다음의 변형된 방법으로 제조되었다. 메탄올을 증발시킨 후에, 잔사를 에테르와 수용성 가성소다(2N) 용액 사이에서 분배하고, 수용상을 에테르로 추출하고, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 연황색 오일(572mg, 100%)로서 유리 아민을 얻었다. 퓨마레이트는 실시예 3에 설명된 절차에 따라서 생성되었으며, 백색고체로서 생성물(728mg, 79%)을 얻었다:

mp. 168-169 °C; 분석치: C, 62.02; H, 7.14; N, 8.02%.. $C_{14}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4$ 이론치: C, 62.05; H, 6.94; N, 8.04%.

실시예 5: (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트



2,3-디히드로벤조[b]티오펜, 1,1-디옥사이드

주위 온도, 아르곤 대기하에서 테트라하이드로퓨란(165mL)과 에탄올(110mL)의 혼합물 중에 벤조[b]티오펜, 1,1-디옥사이드(25.0g, 0.15mol)의 교반된 용액/현탁액에 탄소상의 팔라듐(10wt%; 880mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소압력 20psi 하에서 15분동안 진탕시켰다. 반응혼합물을 여과하고, 진공농축시켜 황색오일로서 생성물(24.68g, 98%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 2925, 2854, 1600, 1456, 1378, 1292, 1266, 1196, 1148, 1120, 1060, 982, 854, 787, 746, 600, 549 and 516; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.35 (2H, t, *J* 6.5 Hz), 3.68 (2H, t, *J* 6.5 Hz), 7.52 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.66 (1H, dt, *J* 7.5, 1 Hz), 7.74 (1H, d, *J* 7.5 Hz).

2,3-디히드로벤조[b]티오펜

주위 온도에서 아르곤 대기하에서 테트라하이드로퓨란(350mL) 중의 2,3-디히드로벤조[b]티오펜, 1,1-디옥사이드(24.62g, 146mmol)의 교반된 용액에 10분간에 걸쳐서 리튬 알루미늄 하이드라이드(테트라하이드로퓨란 중 1.0M; 161mL, 161mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 30분간 가열환류하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각한 다음, 물(6.6mL)을 적가시킨 다음에, 15% 수용성 가성소다용액(6.6mL), 그 후에 물(19.9mL)로 급냉시킨다. 혼합물을 여과하고, 물로서 희석시키고, 소금물로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켜 원료 생성물을 얻었다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2;헵탄)로 정제시켜, 연황색 오일로서 생성물(4.80g, 24%)을 얻었다: R_f 0.35(헵탄);

NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.27 (1H, m), 3.28 (1H, d, *J* 7 Hz), 3.33 (1H, d, *J* 7 Hz), 3.35 (1H, dd, *J* 2.5, 4 Hz), 7.00 (1H, dt, *J* 1.5, 6 Hz), 7.10 (1H, dt, *J* 1.5, 6 Hz), 7.18 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.21 (1H, d, *J* 7.5 Hz).

2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-카르복스알데히드 및 2,3-디히드로벤조[b]티오펜-7-카르복스알데히드

2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-카르복스알데히드 및 2,3-디히드로벤조[b]티오펜-7-카르복스알데히드의 혼합물은 2,3-디히드로벤조[b]티오펜(4.8g, 35.2mmol)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조하여, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 헵탄-에테르(4:1→2:1)]로 정제시켜 황색오일로서 알데히드 생성물(2.55g, 44%)의 혼합물[5-CHO:7-CHO(1.3:1)]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)프로펜에이트 및 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-7-일)프로펜에이트

메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-5-일)프로펜에이트 및 메틸 2-아지도-3-(2,3-디히드로벤조[b]티오펜-7-일)프로펜에이트는 2,3-디히드로벤조[b]티오펜카르복스알데히드의 상기 혼합물(1.3:1)(2.55g 15.53mmol)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조되며, 연황색 오일로서 생성물(3.61g, 89%)의 혼합물[5-치환된 것:7-치환된 것(1.4:1)]을 얻었으며(플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제없이), 이는 더 정제없이 사용되었다.

메틸 7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트 및 메틸 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트

메틸 7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌-2-카르복실레이트, 메틸 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌-2-카르복실레이트 및 메틸 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌-2-카르복실레이트는 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 상기의 2-아지도 프로펜에이트(3.61g, 13.8mmol)의 혼합물(1.4:1)을 사용하여 다음의 변형된 방법으로 제조되었다. 환류하는 키실렌에 기질의 첨가는 2.5시간에 걸쳐서 실시되고, 0.5시간 더 가열한 다음에 주위온도로 냉각하였다. 용매를 진공제거하고, 원료 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2; 디클로로메탄)로 정제하여 백색고체로서 생성물(1.92g, 60%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f);(2,3-e)-34:44:22]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌-2-카르복실산, 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌-2-카르복실산 및 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌-2-카르복실산

7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌-2-카르복실산, 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌-2-카르복실산 및 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌-2-카르복실산은 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 상기의 메틸 디히드로티에노인돌-2-카르복실레이트(1.84g, 7.89mmol)의 혼합물(34:44:22)을 사용하여 연초록 고체로서 생성물(1.65g, 95%)의 혼합물[(2,3-g):(3,2-f):(2,3-e) - 41:35:24]을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌, 5,6-디히드로티에노[3,2-f] 및 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌

7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌, 5,6-디히드로티에노[3,2-f] 및 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌은 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 디히드로티에노인돌-2-카르복실산(1.64g, 7.48mmol)의 상기 혼합물을 사용하여 다음의 변형된 방법으로 제조되었다. 혼합물을 헵탄이 팩킹된 컬럼을 통과시킨 후, 페닐에테르를 헵탄으로 세척하고, 용리액을 헵탄-디클로로메탄(1:1→1:3)으로 증가시켜 자주빛 고체를 얻었다. 이 고체를 재결정[헵탄-이소프로필에테르(1:1)]시켜, 핑크색 고체로서 7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌과 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌(540mg, 41%)의 혼합물(2:3)을 얻었다. 여과액을 증발시켜 자주빛 고체로서 7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌, 5,6-디히드로[3,2-f]인돌과 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌(644mg, 49%)의 혼합물(25:30:45)을 얻었으며, 이는 더 정제없이 사용되었다.

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌은 7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌, 5,6-디히드로티에노[3,2-f]인돌과 5,6-디히드로티에노[2,3-e]인돌(617mg, 3.52mmol)의 혼합물(25:30:45)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조하여, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:3)]로 정제시켜 백색 고체로서 생성물(200mg, 17%)을 얻었다.

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3347, 2922, 2855, 1680, 1520, 1460, 1378, 1364, 1314, 1252, 1169, 1056, 884, 798 and 721; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.08 (3H, d, *J* 7 Hz), 1.40 (9H, s), 3.45 (2H, dt, *J*, 1.5, 6 Hz), 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.39 (2H, m), 6.42 (1H, d, *J* 3 Hz), 6.90 (1H, d, *J* 3Hz), 6.98 (1H, d, *J* 8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* 8 Hz).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌은 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-7,8-디히드로티에노[2,3-g]인돌(200mg, 0.60mmol)을 사용하여, 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 제조하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:4)]로 정제시켜 연초록색 고체로서 생성물(138mg, 69%)을 얻었다.

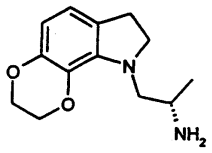
mp 170-171.5 ℃; 분석치: C, 64.60; H, 7.72; N, 8.37%. $C_{18}H_{26}N_2O_2S$ 이론치: C, 64.64; H, 7.83; N, 8.37%.

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트는 실시예 3에 설명된 방법에 따라서 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌(122mg, 0.36mmol)을 사용하여 mp. 188~189.5℃(분해)의 백색 고체로서 생성물(104mg, 82%)을 얻었다.

분석치: C, 57.98; H, 6.33; N, 7.90%. $C_{13}H_{18}N_2S.C_4H_4O_4$ 이론치: C, 58.27; H, 6.33; N, 7.99%.

실시예 6: (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-9-일)-2-프로필아민 퓨마레이트



메틸 2-아지도-3-(1,4-벤조디옥산-6-일)프로펜에이트

메틸 2-아지도-3-(1,4-벤조디옥산-6-일)프로펜에이트는 1,2-벤조디옥산-6-카르복스알데히드(4.67g, 28.5mmol)를 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조하여 연황색 고체로서 생성물(3.89g, 52%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 2925, 2854, 2121, 1710, 1699, 1620, 1608, 1601, 1576, 1508, 1466, 1434, 1381, 1317, 1300, 1265, 1252, 1236, 1211, 1165, 1157, 1125, 1084, 1066, 1050, 967, 952, 920, 906, 888, 862, 840, 805, 774, 756, 725, 663, 616 and 563; NMR δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 3.39 (1H, s), 4.25-4.31 (4H, m), 6.81 (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* 8.5, 2.0 Hz) and 7.51 (1H, d, *J* 2.0 Hz).

메틸 2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실레이트

메틸 2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실레이트는 실시예 3에 설명된 방법에 따라서, 메틸 2-아지도-3-(1,4-벤조디옥산-6-일)프로펜에이트(3.81g, 14.58mmol)를 사용하여 다음의 변형된 제조법으로 제조되었다. 환류하는 크실렌에 기질의 첨가는 5시간에 걸쳐서 실시되었으며, 혼합물을 0.5시간 더 가열한 다음에 용매를 진공제거하였다. 생성된 원료 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2;디클로로메탄)로 정제하여 백색고체로서 생성물(1.58, 46%)을 얻었다.

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3302, 2927, 2855, 1748, 1712, 1694, 1634, 1589, 1548, 1513, 1455, 1392, 1377, 1320, 1277, 1257, 1200, 1102, 1084, 1019, 990, 935, 910, 875, 835, 824, 802, 788, 773, 748, 742, 685, 634, 596, 583, 562, 546, 534, 486 and 458; NMR δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 3.92 (1H, s), 4.32-4.39 (4H, m), 6.75 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.11-7.15 (2H, m) and 8.90 (1H, br s).

2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실산

2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실산은 메틸 2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실레이트(1.61g, 6.90mmol)를 사용하여, 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조되었으며, 재결정[에탄올-물(1:2)]시켜 mp 222~223℃(분해)의 연한 핑크색 결정성 고체로서 생성물(1.25g, 82%)을 얻었다; 분석치: C, 60.06; H, 4.11; N, 6.33%. $C_{11}H_9NO_4$ 이론치: C, 60.28; H, 4.14; N, 6.39%.

2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌

2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌은 2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-8-카르복실산(1.192g, 5.44mmol)을 사용하여 실시예 3에 설명된 방법에 따라 제조하여 연황색 오일로서 생성물(934mg, 98%)을 얻었다.

NMR δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.27-4.37 (4H, m), 6.65 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.5 Hz), 11.52 (1H, s) and 12.65 (1H, br s); 분석치: C, 68.56; H, 5.12; N, 7.75%. $C_{10}H_9NO_2$ 이론치 : C, 68.56; H, 5.18; N, 7.99%.

(S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌

(S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌은 실시예 3에 설명된 절차에 따라서 2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌(875mg, 4.99mmol)을 사용하여 제조되었으며, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2;에틸아세테이트-헵탄(1:4→3:7)]로 정제시켜 백색고체로서 생성물(1.113g, 67%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3420, 3104, 2926, 2825, 1705, 1627, 1583, 1506, 1460, 1434, 1376, 1367, 1352, 1322, 1272, 1257, 1205, 1178, 1160, 1090, 1059, 966, 878, 795, 714, 632 and 492; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.11 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.28 (9H, s), 4.00 (1H, sept, *J* 7 Hz), 4.21 (1H, m), 4.30 (2H, dt, *J* 1,3.5 Hz), 4.36 (2H, dt, *J* 3.5, 1 Hz), 4.74 (1H, m), 6.35 (1H, d, *J* 3 Hz), 6.65 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 6.86 (1H, d, *J* 3 Hz), 7.01 (1H, d, *J* 8.5 Hz).

(S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌

(S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌은 실시예 3에 설명된 절차에 따라서, (S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3-디히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌(1.09g, 3.28mmol)을 사용하여 제조되었으며, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:4)]로 정제시켜 mp 129.5~132℃의 백색고체로서 생성물(896mg, 81%)을 얻었다:

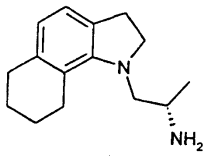
분석치: C, 64.61; H, 7.87; N, 8.32%. $C_{18}H_{26}N_2O_4$ 이론치 : C, 64.65; H, 7.84; N, 8.37%

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-9-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

(S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌-9-일)-2-프로필아민 퓨마레이트는 실시예 3에 설명된 절차에 따라서 제조되었으며, (S)-9-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-2,3,7,8-테트라히드로-9H-1,4-디옥시노[2,3-g]인돌(870mg, 2.60mmol)을 사용하여 mp 173~174℃(분해)의 백색고체로서 생성물(723mg, 79%)을 얻었다;

분석치: C, 58.09; H, 6.36; N, 7.95%. $C_{13}H_{18}N_2O_2.C_4H_4O_4$ 이론치 : C, 58.28; H, 6.33; N, 7.99%

실시예 7: (S)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-1H-벤즈[g]인돌-1-일)-2-프로필아민, 퓨마레이트



6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌-2,3-디온

벤즈[g]이사틴은 1,6,7,8-테트라히드로시클로펜타[g]인돌-2,3-디온에 대하여 설명된 방법을 사용하여 5,6,7,8-테트라히드로-1-나프틸아민으로부터 2단계로 제조되었다(G. W. Rewcastle 등,J. Med. Chem., 1991,34, 217). 생성물(N-[1-(5,6,7,8-테트라히드로나프타레닐)]-2-(히드록시이미노)아세트아미드로부터 수율 54%)은 mp. 234~235℃의 오렌지색 고체로 얻었다.

(lit. [US 1856210, 1929] 232 °C); NMR δ_H (400 MHz; DMSO-d_6) 1.73 (4H, m), 2.49 (2H, m), 2.73 (2H, m), 6.78 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 7.21 (1H, d, *J* 7.7 Hz) and 10.92 (1H, s).

6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌

무수 테트라히드로퓨란(150mL) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(2.85g, 75.0mmol)의 현탁액에 6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌-2,3,-디온(3.018g, 15.0mmol)을 30분간에 걸쳐서 부분적으로 첨가하였다. 초록색 현탁액을 18시간동안 가열환류한 다음에 0℃로 냉각시켰다. 현탁액을 물(2.8mL), 5N 수용성 가성소다(2.1mL)와 물(9.2mL)로써 처리하고 1시간동안 더 교반시켰다. 그 후에 현탁액을 여과하고, 잔사를 THF로 세척하고 난 다음에 여과액을 진공농축시켰다. 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:19)]로 정제하고, 헥산으로 처리하여 mp. 93~94℃의 백색 고체로서 표제의 인돌(1.58g, 62%)을 얻었다(lit. [Khim. Geterotsikl. Soedin., 1978,14, 634]89~90℃);

분석치: C, 84.25; H, 7.65; N, 8.16%. $C_{12}H_{13}N$ 이론치: C, 84.17; H, 7.65; N, 8.18%.

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)]-6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌

40℃에서 메틸설폭사이드(30mL) 중의 분말로 된 수산화칼륨(85%; 2.11g, 32.0mmol)의 현탁액에 6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌(1.37g, 8.0mmol)을 첨가하였다. 초록색 현탁액을 40℃에서 1시간동안 교반시킨 후에 메틸설폭사이드(10mL) 중의 (S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로판메탄설포네이트 (5.07g, 20.0mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 방울방울로 첨가하였다. 현탁액을 40℃에서 66시간동안 가열하고, 얼음(150g)과 물(50mL)의 혼합물에 붓고, 이소프로필에테르(2×50mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(50mL)로 세척, 건조(황산나트륨), 진공농축하였다. 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:1)]로 정제하고, 헥산으로 처리하여, mp. 118~119℃의 백색 고체로서 표제의 카바메이트(1.49g, 57%)를 얻었다.

분석치: C, 72.65; H, 8.75; N, 8.45%. $C_{20}H_{28}N_2O_2$ 이론치 C, 73.14; H, 8.59; N, 8.52%; NMR δ_H (400 MHz; CDCl3) 7.34 (1 H, d, *J* 8.0 Hz), 6.92 (1 H, m), 6.82 (1 H, d, *J* 8.0 Hz), 6.40 (1 H, m), 4.4 (1 H, br), 4.28 (1 H, m, *J* 6.5 Hz), 3.96 (1 H, m, *J* 6.8 Hz), 3.16 (2 H, m), 2.91 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.45 (9 H, br s) and 1.07 (3 H, d, *J* 6.8 Hz).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)]-2,3,6,7,8,9-헥사히드로-1H-벤즈[g]인돌

얼음 속에서 냉각된 아세트산(50mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)]-6,7,8,9-테트라히드로-1H-벤즈[g]인돌(0.985g, 3.0mmol)의 용액에 소듐시아노보로하이드라이드(0.60g, 9.55mmol)를 한 번에 첨가하였다. 용액을 18시간동안 교반하고, 얼음(150g)과 물(50mL)의 혼합물에 부었다. 현탁액을 15분간 교반하고, 얼음을 더 첨가하였다. 현탁액을 수산화암모늄(140mL)으로 염기화시킨 다음에 에틸아세테이트(2×100mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(100mL)로 세척, 건조(황산마그네슘), 진공농축시켰다. 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트:헵탄(1:4)]로 정제하여 mp. 91~91.5℃의 연한 자줏빛 고체로서 표제의 카바메이트(0.935g, 94%)를 얻었다.

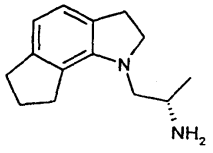
분석치 : C, 72.7; H, 9.2; N, 8.4 %. $C_{20}H_{30}N_2O_2$ 이론치 C, 72.7; H, 9.15; N, 8.5%; NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.90 (1 H, d, *J* 7.5 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* 7.5 Hz), 4.69 (1 H, br s), 3.84 (1 H, m), 3.42 (2 H, m), 3.14 (1 H, m), 2.99 (3 H, m), 2.77 (2 H, m), 2.66 (2 H, m), 1.75 (4 H, m), 1.44 (9 H, s) and 1.26 (3 H, d, *J* 6.6 Hz).

(S)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-1H-벤즈[g]인돌-1-일)]-2-프로필아민 퓨마레이트

메탄올(8.6mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)]-2,3,6,7,8,9-헥사히드로-1H-벤즈[g]인돌(0.859 g, 2.60mmol)의 교반된 용액에 HCl(디옥산 중 4M; 6.5mL, 26mmol)을 첨가하였다. 용액을 3시간동안 교반하고, 진공농축하였다. 오일을 디클로로메탄(25mL)과 0.5N 수용성 수산화나트륨(25mL) 사이에서 분배하였다. 모은 유기상들을 물(25mL)로 세척, 건조(황산나트륨), 진공농축하여 오일을 얻었으며, 이는 40℃에서 2-프로판올(7mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0℃에서 2-프로판올(7mL) 중의 퓨마르산(0.377g, 3.25mmol)의 용액에 방울방울로 첨가하였다. 흰색 현탁액을 0℃로 냉각하고 여과하였다. 필터-케이크를 2-프로판올과 에테르로 세척하고, 건조시켜 mp. 178~182℃의 백색고체로서 표제의 화합물(0.789g, 79%)을 얻었다.

분석치 : C, 65.6; H, 7.6; N, 8.05 %. $C_{15}H_{22}N_2.C_4H_4O_4$ 이론치 C, 65.9; H, 7.6; N, 8.1%; NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ_H 6.84 (1 H, d, *J* 7.5 Hz), 6.52 (1 H, d; *J* 7.5 Hz), 6.44 (2 H, s), 3.37 (2 H, m), 3.23 (2 H, m), 3.00 (1 H, m), 2.89 (2 H, m), 2.64 (4 H, m), 1.65 (4 H, m) and 1.26 (3 H, d, *J* 6.5 Hz).

실시예 8: (S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8,-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]-2-프로필아민 퓨마레이트



4-아미노인단 퓨마레이트

4-아미노인단 퓨마레이트는J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, 519~523에 설명된 방법에 따라서 제조되었다.

시클로펜트[g]이사틴

시클로펜트[g]이사틴은J. Med. Chem., 1991, 34(1), 217~222에 설명된 방법에 따라서 제조되었다.

수율 : 5.25 g, 69%, m.p.>330 °C; NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ_H 11.11 (1H, s), 7.30 (1H, d, *J* 7.6), 6.94 (1H, d, *J* 7.6), 2.88 (2H, t, *J* 7.5), 2.75 (2H, t, *J* 7.4), 2.06 (2H, m, *J* 7.4 및 7.5).

1,6,7,8-테트라히드로시클로펜트[g]인돌

아르곤 대기하에서 무수테트라하이드로퓨란(250mL) 중의 시클로펜트[g]이사틴(4.68g, 25mmol)과 리튬 알루미늄 하이드라이드(4.78g, 5당량)의 혼합물을 18시간동안 가열환류하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음에 물(5mL), 수산화나트륨 용액(4mL), 이어서 물(16mL)을 순서에 따라 적가하였다. 혼합물을 1시간동안 교반시킨 후에 여과하고, THF(100mL)로 세척하였다. 여과액에 실리카(25g)를 첨가하였다. 현탁액을 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 헵탄-에틸아세테이트(19:1)]로 정제하여 mp. 79~81℃(헥산)의 회백색고체(1.64g, 42%)로서 생성물을 얻었다.

분석치: C, 83.99; H, 7.05; N, 8.93%. $C_{11}H_{11}N$ 이론치: C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91%.

(S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,6,7,8-테트라히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트

(S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,6,7,8-테트라히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트는 상기 실시예 1(2.1 g, 66%)에 설명된 방법을 사용하여 1,6,7,8-테트라히드로시클로펜트[g]인돌로부터 제조되었다;m.p. 115~116℃(헥산);

분석치: C, 72.59; H, 8.43; N, 8.91%. $C_{19}H_{26}N_2O_2$ 이론치: C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91%.

(S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트

(S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트는 상술한 실시예 1(1.36g, 86%)에 설명된 방법을 사용하여 (S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,6,7,8-테트라히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트로부터 제조되었다(1.36g, 86%); m.p. 124℃(헥산);

분석치: C, 72.05; H, 8.97; N, 8.82%. $C_{19}H_{28}N_2O_2$ 이론치 C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85%.

(S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]-2-프로필아민 퓨마레이트

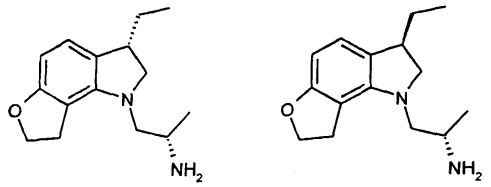
0℃에서 메탄올(5mL) 중의 (S)-t-부틸-[2-[1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]]프로필]카바메이트(0.31g, 1.0mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 HCl 용액(4M, 5.0mL, 20mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간동안 교반한 다음에 진공농축시키고, 물(10mL) 중의 디클로로메탄(25mL)과 가성소다 수용액(5N, 2mL) 사이에서 분배하였다. 분배된 유기상을 건조(황산나트륨)하고, 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2;클로로포름-메탄올(19:1)]로 정제시켜 무색 오일(0.11g)을 얻었다. 오일을 뜨거운 2-프로판올에 녹이고, 이를 뜨거운 2-프로판올(2mL) 중의 퓨마르산(0.068g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 노출된 침전을 여과시켜 모으고, 2-프로판올로 세척하고, 진공건조시켜 m.p. 182℃(분해)의 백색 고체(0.11g, 33%)로서 생성물을 얻었다.

분석치: C, 65.09; H, 7.29; N, 8.42%.

$C_{14}H_{20}N_2.C_4H_4O_4$ 이론치: C, 65.04; H, 7.28; N, 8.42%.

실시예 9: [2S,3'(R 또는 S)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트; 및

실시예 10: [2S,3'(S 또는 R)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트



3-아세틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌

0℃, 아르곤 대기하에서 교반된 N,N-디메틸아세트아미드(2.1mL)에 10분간에 걸쳐서 포스포러스 옥시클로라이드(1.0mL, 10.7mmol)를 방울방울 첨가하였다. 결과로 생긴 연황색 혼합물을 주위 온도로 가온한 다음에, N,N-디메틸아세트아미드(1.5mL) 중의 7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(800mg, 5.0mmol) 용액을 3분간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 2시간동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 65℃에서 30분간 가열한 다음에, 얼음-수조내에서 냉각시켰다. 교반된 혼합물에 얼음(10g)을 부분적으로 첨가한 다음에 20% 수산화나트륨 수용액(10mL)을 조심스럽게 첨가한 다음에 물(15mL)을 주의하여 첨가하였다. 결과로 생긴 혼합물을 10분간 가열환류한 다음에 실온으로 냉각하고, 빙수(50mL)로 희석하였다. 현탁액을 여과시키고, 건조시켜 베이지색 고체로서 원료 생성물(870mg, 86%)을 얻었다. 뜨거운 에테르(10mL)로 재결정시켜 m.p. 233~234.5℃의 크림색깔의 고체로서 생성물(746mg, 74%)을 얻었다.

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 2.41 (3H, s), 3.32 (1H, 2H, t, *J* 8.5 Hz), 4.58 (2H, t, *J* 8.5 Hz), 6.69 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 8.18 (1H, d, *J* 3.0 Hz) and 11.76 (1H, br s).

3-에틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌

주위 온도, 아르곤 대기하에서 테트라히드로퓨란(25mL) 중의 3-아세틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(721mg, 3.58mmol)의 교반된 혼합물에 보란(THF 중의 1.0M; 18mL, 18mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 결과로 생성된 혼합물을 주위온도에서 30분간 교반한 다음에, 실온으로 냉각시키기 전에 2시간동안 가열환류하였다. 아세톤(25mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 더 가열환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음에 모든 용매를 진공제거하였다. 메탄올(40mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 다시 가열환류한 다음에 실온으로 냉각시키고, 이어서 용매를 진공제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:4)]로 정제시켜 m.p. 91~92.5℃의 백색 고체로서 생성물(302mg, 45%)을 얻었다;

분석치: C, 76.90; H, 7.02; N, 7.44%. $C_{12}H_{13}NO$ 이론치: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48%.

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-3-에틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-3-에틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌은 실시예 1에 설명된 방법에 따라서 3-에틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(284mg, 1.52mmol)을 사용하여 제조되었다. 실리카의 짧은 플러그(디클로로메탄 용리액)를 통해 정제한 다음에 뜨거운 메탄올로 처리하여 m.p. 185~186℃(분해)의 백색고체로서 생성물(225mg, 43%)을 얻었다.

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.11 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.29 (3H, t, *J* 7.5 Hz), 1.41 (9H, br s), 2.70 (2H, qd, *J* 7.5, 1.0 Hz), 3.43-3.68 (2H, m), 3.89-4.05 (2H, m), 4.10-4.53 (2H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 6.69 (2H, m) and 7.31 (1H, d, *J* 8.5 Hz).

(2'S,3R) 및 (2'S,3S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌

5℃, 아르곤 대기하에서 아세트산(20mL) 중의 (S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-3-에틸-7,8-디히드로퓨로[2,3-g]인돌(209mg, 0.69mmol)의 교반된 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(130mg, 2.00mmol)를 첨가하고, 생긴 혼합물을 주위온도에서 16시간동안 교반하였다. 반응물을 빙수(75mL)에 붓고, 수산화암모늄을 부분적으로 첨가(pH9~10까지)하였다. 혼합물을 클로로포름(3×40mL)으로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 소금물(40mL)로 세척, 건조($MgSO_4$), 용매를 진공제거하여 부분입체 이성질체의 2:1 혼합물로서 원료 생성물(228mg, 109%)을 얻었다[^{1}H-NMR(400MHz)-$CHCH_3$ 더블렛의 미분법에 의해 결정].

원료 생성물들을 디클로로메탄(1mL)에 용해시키고, 반예비 키랄 HPLC 컬럼[키랄셀 OD, 헥산-2-프로판올(95:5), 3mL/분, 210nm]에 반복 주입(50μℓ 주입)하여, 성분을 단일부분 입체이성질체로 분리하였다. 이 절차로 백색고체로서 이성질체 1(95mg, 45%):LC[ABZ+(15cm×4.6mm; 5μm); 210nm; 1mL/min; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액(80:20)] 99.1%(4.53min); MS(ES+) m/z 291 $[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$; 및 무색오일(서서히 결정화되어 백색고체로 된다)로서 이성질체 2(50mg, 24%): LC[ABZ+ (15cm×4.6mm; 5μm); 210nm; 1mL/min; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액(80:20)] 98.0%(4.58min); MS(ES+)m/z 291$[M+H-(CH_3)_2C=CH_2]^+$를 얻었다.

[2S,3(R 또는 S)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

염 생성은 실시예 1에 설명된 방법에 따라서 실시되었으며, 백색고체(퓨마레이트)로서 표제의 화합물(76.5mg, 77%)을 얻었다: LC[ABZ+ (15cm×4.6mm; 5μm); 210nm; 1mL/min; 메탄올-10mM 수성 암모늄 아세테이트 용액(70:30)] 98.3%(2.98min);

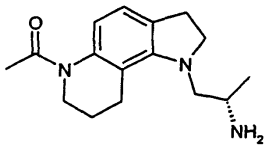
분석치: C, 63.04; H, 7.28; N, 7.79%. $C_{19}H_{26}N_2O_5$ 이론치: C, 62.97; H, 7.23; N, 7.73%.

[2S,3(S 또는 R)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 퓨마레이트

염 생성은 실시예 1에 설명된 방법에 따라서 실시되었으며, 백색 고체(1.5 퓨마레이트)로서 표제의 화합물(37.6mg, 62%)을 얻었다:

NMR (400 MHz, DMSO) δ_H 0.90 (3H, t, *J* 7.5 Hz); 1.23 (3H, d, *J* 6.5 Hz); 1.36-1.50 (1H, m); 1.65-1.77 (1H, m); 2.93-3.04 (2H, m); 3.08-3.31 (4H, m); 3.32-3.44 (1H, m); 3.45-3.55 (1H, m); 4.36-4.47 (2H, m); 6.60 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 6.48 (3H, s); 6.74 (1H, d, *J* 7.5 Hz) and 2.8-4.6 (매우 넓은 혐프(hump)-$\underline{N}H_3^+$); LC [ABZ+ (15cm x 4.6 mm; 5 μm); 210 nm; 1 mL/min; 메탄올 -10mM 수성 암모늄 아세테이트 (70:30)] 97% (3.06 min).

실시예 11: (S)-2-[6-(아세틸)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-2-프로필아민 퓨마레이트



(R)-1-[1-(1H-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-프로판-2-올

소듐 하이드라이드(60%, 0.76g, 18.5mmol)와 테트라하이드로퓨란(30mL)의 혼합물을 아르곤 대기하에서 0℃로 냉각시켰다. 1H-피롤로[2,3-f]퀴놀린(G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco 및 R. Dalpozzo,Tetrahedron Letters, 1989,30. 2129~2132)(2.5g, 14.8mmol)의 용액과 테트라하이드로퓨란(20mL)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간동안 방치하였다. (R)-프로필렌옥사이드(2.1mL, 30mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간동안 방치하였다. 포화수용성 염화암모늄용액(100mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르(3×100mL)로 추출하고, 추출물을 모아 소금물(2×100mL)로 세척, 건조($MgSO_4$), 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2;에테르)로 정제하여 연황색 오일로서 생성물(0.61g, 18%수율)을 얻었다.

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3106, 1361, 1117, 826, 805, and 731; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.35 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 2.76 (1H, br), 4.33 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.64 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.20 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* 8.5 and 4.5 Hz), 7.71 (1H, d, *J* 9.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* 9.0 Hz), 8.52 (1H, d, *J* 8.5 Hz) and 8.67 (1H, m).

(S)-1-(2-아지도프로필)-1H-피롤로[2,3-f]퀴놀린

(R)-1-[1-(1H-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-프로판-2-올(0.58g, 2.6mmol), 디클로로메탄(10mL)와 트리에틸아민(0.4mL, 2.8mmol)의 교반된 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드(0.2mL, 2.8mmol)을 첨가하고, 노란색 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 소금물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 추출물을 모으고, 소금물(50mL)로 세척, 건조($MgSO_4$), 진공농축시켜 연황색 고체(0.76g)를 얻었으며, 이를 DMF(10mL)와 소듐 아자이드(0.3g, 4.8mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하고, 16시간동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 소금물(50mL)을 첨가하고, 혼합물을 에테르(3×50mL)로 추출하고, 추출물들을 모아서 소금물(50mL)로 세척, 건조($MgSO_4$), 진공농축시켜 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헥산(1:1)]로 정제하여 연황색 오일로서 생성물(0.32g, 수율 53%)을 얻었다:

IR ν_{max} (liquid film)/cm^{-1} 2119, 1356, 1259, 826, 807, 734, and 696; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.37 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 4.0 (1H, m), 4.50 (2H, m), 6.70 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.17 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* 8.5 and 4.5 Hz), 7.80 (1H, d, *J* 9.0 Hz), 7.94 (1H, *J* 8.5 Hz), 8.47 (1H, d, *J* 8.5 Hz) and 8.85 (1H, d, *J* 4.5 Hz).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-피롤로[2,3-f]퀴놀린

(S)-1-(2-아지도프로필)-1H-피롤로[2,3-f]퀴놀린(14.9g, 59.4mmol), 에탄올(200mL)과 산화백금(IV)(0.5g)의 혼합물을 수소 대기압하에서 36시간동안 교반하였다. 혼합물을 세라이트® 를 통해 여과하고, 디에틸에테르(2×200mL)로 세척하고, 여과액을 진공농축시켜 연녹색 오일을 얻었다. 물(60mL)과 2-메틸-2-프로판올(60mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분간 실온에서 교반한 다음에 새로 분쇄된 수산화나트륨(9.4g, 0.23mol)을 첨가하고, 혼합물을 5분간 더 교반하였다. 디-t-부틸디카보네이트(12.8g, 58.6mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반시켰다. 물(100mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 추출물들을 모아서 소금물(2×)로 세척, 건조($MgSO_4$), 여과하고, 진공농축시켜 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:8)]로 정제하여 연갈색 고체로서 표제 화합물(10.3g, 53%)을 얻었다:

m.p. 185 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.13 (3H, s), 1.44 (9H, s), 4.16-4.27 (2H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.91-5.01 (1H, m), 6.65-6.66 (1H, d, *J* 1 Hz), 7.12-7.13 (1H, d, *J* 2.5 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, d, *J* 9 Hz), 7.91-7.94 (1H, d, *J* 9 Hz), 8.83-8.86 (1H, m) and 9.05 (1H, brs).

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-6,7,8,9-테트라히드로-피롤로[2,3-f]퀴놀린

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-피롤로[2,3-f]퀴놀린(5g, 15.4mmol), 활성탄(0.5g) 상의 10% 팔라듐과 에탄올(30mL)의 혼합물을 수소 대기하(50psi)에서 4시간동안 진탕시켰다. 혼합물을 세라이트® 를 통해 여과하고, 디에틸에테르(3×50mL)로 세척하고, 진공농축시켜 초록색 오일을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이트-헵탄(1:4)]로 처리하여 무색 고체로서 표제 화합물(1.02g, 20%)을 얻었다:

IR ν_{max} (Nujol)/cm^{-1} 3370, 1690, 1523, 1460, 1223, 1173, 1056 and 700; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.08 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.39 (9H, s), 2.01-2.07 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.15-4.39 (1H, m), 4.39 (2H, brs), 6.20 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 6.37 (1H, d, *J* 9 Hz), 6.77 (1H, d, *J* 3.5 Hz) and 7.21 (1H, d, *J* 9 Hz).

(S)-6-아세틸-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-6,7,8,9-테트라히드로피롤로[2,3-f]퀴놀린

(S)-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-6,7,8,9-테트라히드로피롤로[2,3-f]퀴놀린(0.9g, 2.7mmol)과 톨루엔(15mL)의 교반된 혼합물에 아세트산과 무수물(0.3mL, 3.2mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간동안 가열 환류하여 실온으로 냉각시킨 다음에 진공농축시키고, 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; 에틸아세테이스-헵탄(1:1)]로 정제하여 무색 거품으로 표제 화합물(0.84g, 84%)을 얻었다;

IR ν_{max} (nujol)/cm^{-1} 1706, 1631, 1458, 1378, 1056 and 723; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.09 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.38 (9H, s), 2.01-2.11 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.05-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 3.94-4.09 (1H, m), 4.20-5.07 (3H, m), 6.45-6.46 (1H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 6.98-6.99 (1H, m) and 7.31-7.36 (1H, d, *J* 9 Hz).

(S)-6-아세틸-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-2,3,6,7,8,9-헥사히드로피롤로[2,3-f]퀴놀린

(S)-6-아세틸-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-2,3,6,7,8,9-헥사히드로피롤로[2,3-f]퀴놀린은 실시예 1에 설명된 방법에 따라서 (S)-6-아세틸-1-[2-(t-부톡시카르보닐아미노)프로필]-1H-6,7,8,9-테트라히드로피롤로[2,3-f]퀴놀린으로부터 연황색 오일(0.54g, 91%)로 제조되었다;

IR ν_{max} (DCM smear)/cm^{-1} 1707, 1633, 1251, 1169 and 736; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26-1.28 (3H, d, *J* 6 Hz), 1.44 (9H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.53-2.71 (2H, m), 2.94-3.26 (4H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 3.67-3.82 (2H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.66 (1H, brs), 6.49-6.61 (1H, m), and 6.92-6.95 (1H, d, *J* 8 Hz).

(S)-2-[6-(아세틸)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-2-프로필아민-퓨마레이트

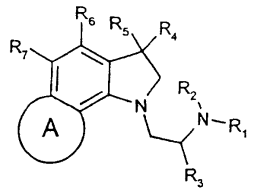
(S)-2-[6-(아세틸)-1-(2,3,6,7,8,9-헥사히드로-피롤로[2,3-f]퀴놀리닐)]-2-프로필아민-퓨마레이트는 실시예 1에 설명된 방법에 따라서 (S)-6-아세틸-1-[2-(t-부톡시카르보닐카르보닐)프로필]-1H-2,3,6,7,8,9-헥사히드로프로필[2,3-f]퀴놀린으로부터 무색 고체로서 생성물(0.37g, 74%)이 제조되었다;

m.p. 230 °C (dec.);
NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 1.32-1.33 (3H, d, *J* 6.5 Hz), 1.76-1.98 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.61-2.79 (2H, m), 2.91-3.78 (XH, m), 6.53 (2H, s), 6.79-6.88 (1H, m) and 7.01-7.03 (1H, d, *J* 7.5 Hz).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

구조식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 이들의 염들과 부가화합물들 및 프로드러그(prodrugs)들:



(I)

여기에서;

R_1 과 R_2 는 수소와 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_3 은 알킬이고;

R_4 와 R_5 는 수소와 알킬로부터 선택되고;

R_5 및 R_7 은 수소, 할로겐, 히드록시, 알킬, 아릴, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 알킬설폭실, 알킬설포닐, 니트로, 카르보니트릴, 카르보알콕시, 카르보아릴옥시 및 카르복실로부터 독립적으로 선택되고;

A는 하나 이상의 헤테로원자를 임의적으로 포함하는 5- 또는 6-원자 고리이고, 고리 A가 붙은 페닐링의 불포화 탄소원자 이외의, 고리 A의 원자들은 포화 또는 불포화이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R_1 과 R_2 는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, R_1 과 R_2 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항, 제 2항 또는 제 3항에 있어서, R_3 은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항, 제 2항 또는 제 3항에 있어서, R_3 은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 와 R_5 는 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 과 R_7 은 수소와 저급알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, R_4~R_7의 하나 이상은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, A는 5-원자 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, A는 부분적으로 불포화인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 1항 내지 제 10항 중 어느 항에 있어서, A는 헤테로시클릭 고리인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 11항에 있어서, A는 하나 이상의 O 또는 S 헤테로원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, A는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 페닐, 디히드로퓨라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-1,4-디옥신 및 테트라히드로피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 구조식(I)의 화합물들은 (S)-1-(벤즈[g]인돌린-1-일)-2-프로필아민, (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민, (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로티에노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민, (S)-1-(2,3,7,8-테트라히드로-9H-피라노[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민, (S)-1-[1-(1,2,3,6,7,8-헥사히드로시클로펜트[g]인돌릴)]-2-프로필아민, [2S,3(R 또는 S)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민 및 [2S,3(S 또는 R)]-1-(3-에틸-2,3,7,8-테트라히드로퓨로[2,3-g]인돌-1-일)-2-프로필아민으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

치료 용도에 사용되는 제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 따른 구조식 (I)의 화합물.

청구항 16.

중추 신경계 질환; 중추 신경계의 손상; 심장 혈관의 장애; 위장의 질환; 요붕증 및 수면 무호흡증의 치료용 약제의 제조에 제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 따른 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기 중추 신경계 질환은 우울증, 불규칙적인 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 강박관념에 사로잡힌 질환, 사회 공포증 또는 공포 상태, 수면 장애, 성적 기능 장애, 정신병, 정신분열증, 편두통과 두부의 고통 또는 다른 고통과 관련된 다른 이상, 두개골 내의 압력 상승, 간질, 성격 장애, 나이와 관련된 행동 장애, 치매와 관련된 행동 장애, 기질성 정신 장애, 어린 시절의 정신 장애, 공격성, 나이와 관련된 기억 장애, 만성 피로 증후군, 약과 알콜의 중독, 비만, 이상 식욕 항진, 신경성 식욕 감퇴 및 월경 전의 긴장 증상으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 18.

제 16항에 있어서, 상기 중추신경계의 손상은 외상, 발작, 신경퇴행성 장애, 중독성 또는 전염성의 CNS 질환에 의한 것임을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 상기 중독성 또는 전염성 CNS 질환은 뇌염 또는 뇌막염인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 20.

제 16항에 있어서, 상기 심장 혈관의 장애는 혈전증인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 21.

제 16항에 있어서, 상기 위장 질환은 위장 운동성 기능 장애인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 22.

제 16항에 있어서, 상기 약제는 비만 치료용인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 23.

제 16항 내지 제 22항 중 어느 한항에 있어서, 상기 치료는 예방 치료인 것을 특징으로 하는 구조식(I)의 화합물의 사용.

청구항 24.

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한항에 따른 구조식(I)의 화합물의 유효 투여량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 제 16항 내지 제 21항에 기재된 장애의 치료방법.

청구항 25.

제 24항에 있어서, 상기 장애는 비만인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 26.

제 24항 또는 제 25항에 있어서, 상기 치료는 예방 치료인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 27.

제 1항 내지 제14항 중 어느 한항에 따른 구조식(I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 28.

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한항에 따른 구조식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29.

약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 제 1항 내지 제14항 중 어느 한항에 따른 구조식(I)의 화합물을 조합하는 것을 포함하는 제 28항에 따른 조성물의 제조방법.