(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
C07D 487/04

(45) 공고일자 2001년03월02일
(11) 등록번호 10-0276143
(24) 등록일자 2000년09월27일

(21) 출원번호 10-1992-0017878
(22) 출원일자 1992년09월30일
(65) 공개번호 특1993-0007947
(43) 공개일자 1993년05월20일

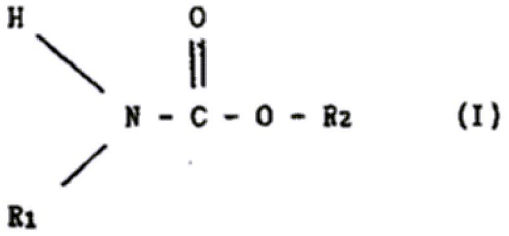
(30) 우선권주장 7/769,268 1991년10월01일 미국(US)
(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드 제롬 로젠스톡.
미국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 데니스메리플라나간
미합중국 뉴저지 08807 브릿지워터 핀던 애비뉴 94-비2
로렌스레오마틴
미합중국 뉴저지 08833 레바논 콩코드 로오드 16
(74) 대리인 이병호

심사관 : 임혜준

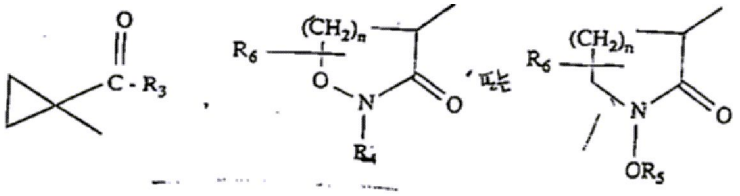
(54) 4-아미노-3-이속사졸리디논, 3-아미노-1-하이드록시피롤리딘-2-온및1-아미노-1-사이클로프로판카복실산동족체의카바메이트유도체, 이의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도

요약

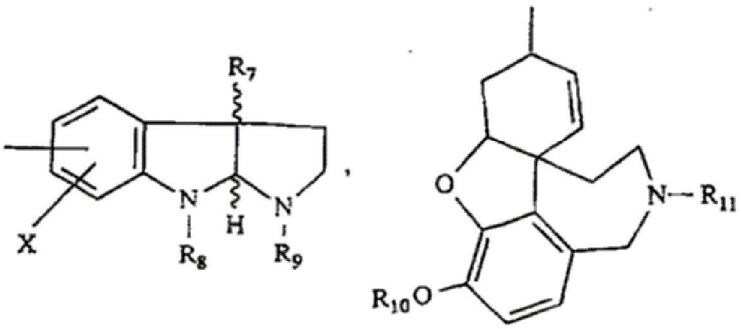
본 발명은 일반식(Ⅰ)의 4-아미노-3-이속사졸리디논, 3-아미노-1-하이드록시피롤리딘-2-온 및 1-아미노-1-사이클로프로판카복실산 동족체의 카바메이트 유도체, 이들의 제조방법 및 약제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.



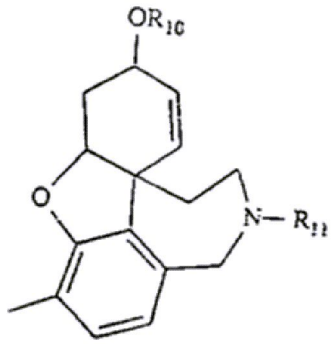
상기식에서, R_1은



이고, R_2는



또는



이다.

당해 화합물은 알쯔하이머 병과 같은 콜린성 결핍에 의해 특징지워지는 각종 기억 기능 장애를 완화시키는데 유용하다.

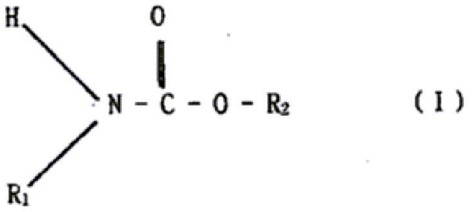
명세서

[발명의 명칭]

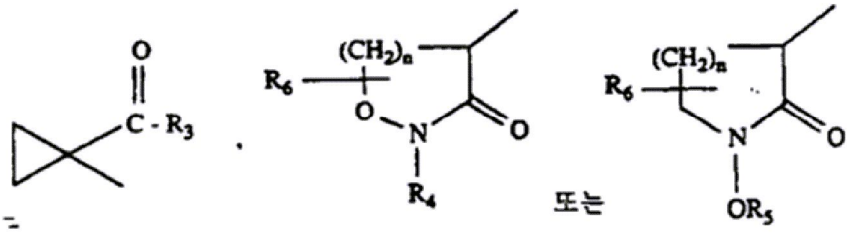
4-아미노-3-이속사졸리디논, 3-아미노-1-하이드록시피롤리딘-2-온 및 1-아미노-1-사이클로프로판카복실산 동족체의 카바메이트 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 알쯔하이머(Alzheimer)병과 같은 콜린성 결핍으로 특징화되는 각종 기억 기능 장애를 완화시키는데 유용한 일반식(Ⅰ)의 화합물에 관한 것이다.

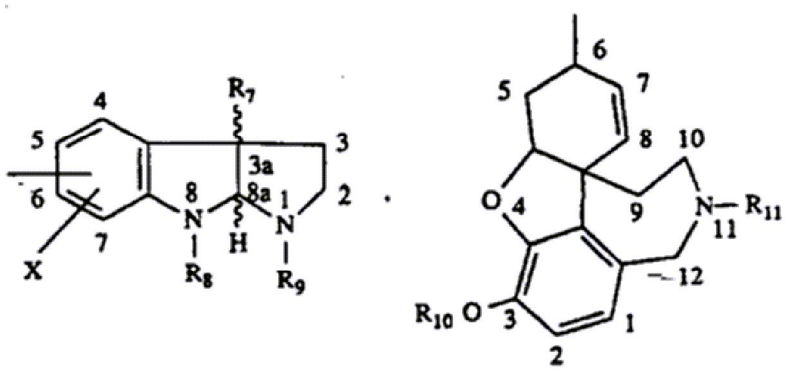


상기식에서, R_1은

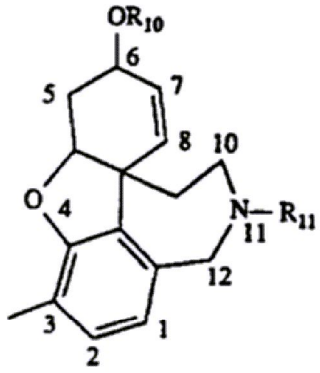


(여기서, n은 1 또는 2이고; R_3은 하이드록시, 저급 알콕시, 아릴 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 또는 디저급 알킬아미노이며, R_4는 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이고; R_5는 수소, 저급 알킬, 아릴 저급 알킬 또는 저급 알킬카보닐이며; R_6은 수소 또는 저급 알킬이고, 단 R_6이 저급 알킬 그룹인 경

우, 이는 메틸렌성 수소원자 중의 하나와 대체된다)이고, R_2는

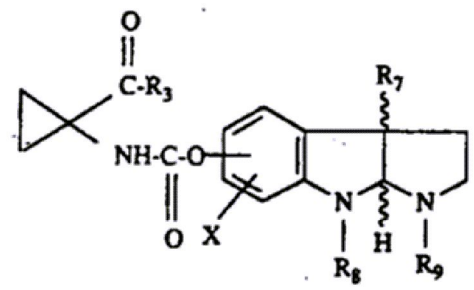


또는

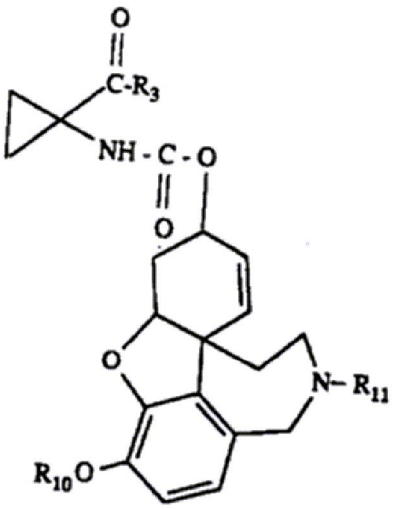


(여기서, X는 수소, 할로겐, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고; R_7는 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이며; R_8은 수소 또는 저급 알킬이고; R_9는 수소, 저급 알킬, 저급알케닐, 저급알키닐, 아릴 저급 알킬, 포르밀, 저급 알킬카보닐, 아릴저급알킬카보닐 또는 저급 알콕시카보닐이며; R_{10}은 수소, 저급 알킬, 아릴 저급 알킬 또는 저급 알킬카보닐이고; R_{11}은 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이다)이다.

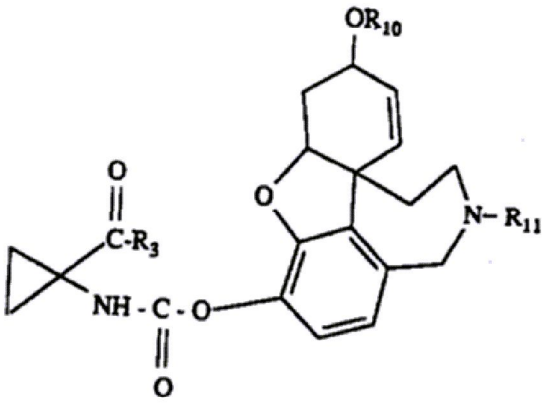
본 발명의 일반식(Ⅰ)의 화합물에는 하기의 일반식(Ⅱ) 내지 (Ⅶa)의 화합물이 포함된다.



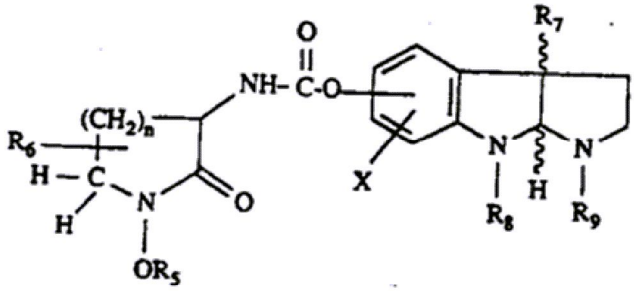
(Ⅱ)



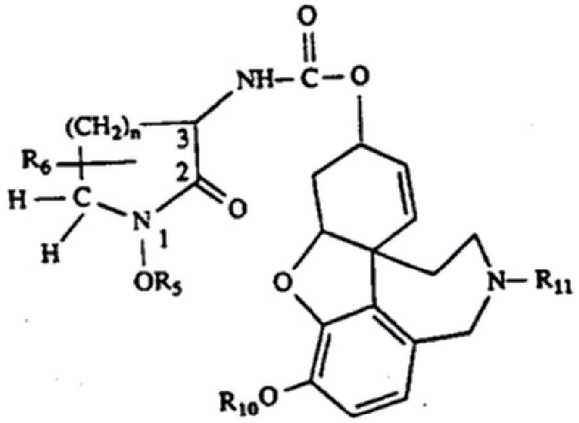
(Ⅲ)



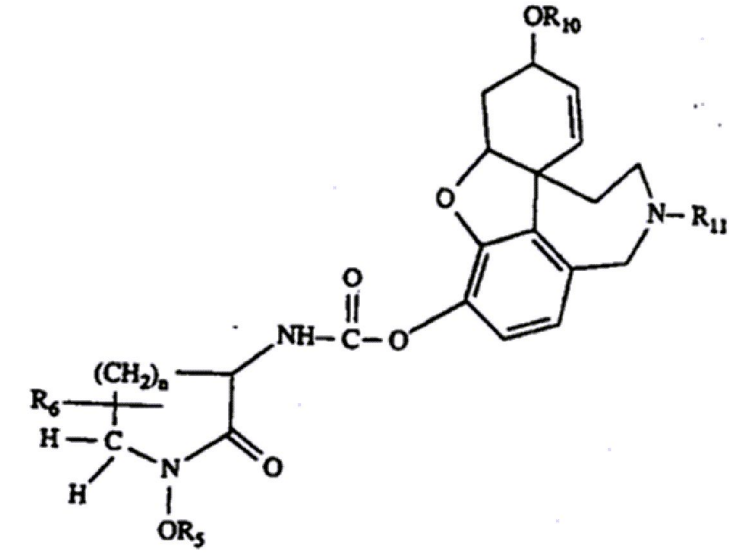
(Ⅲa)



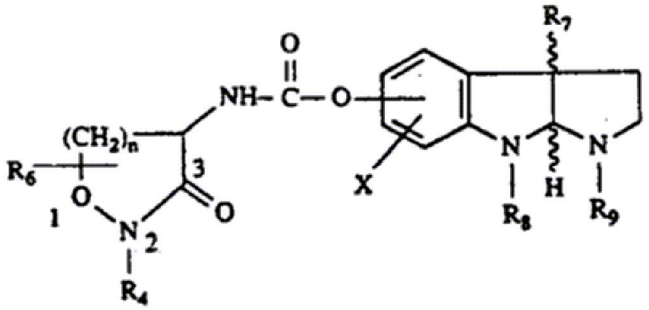
(Ⅳ)



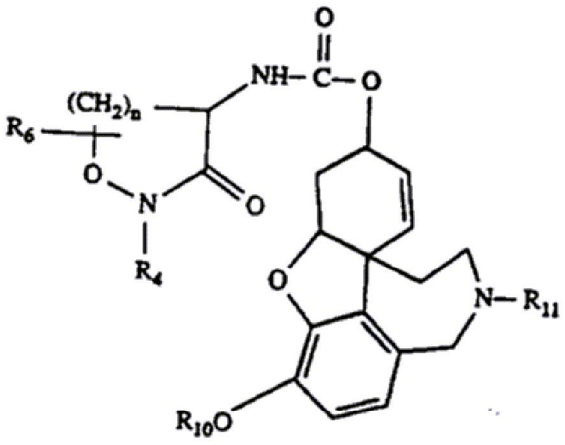
(Ⅴ)



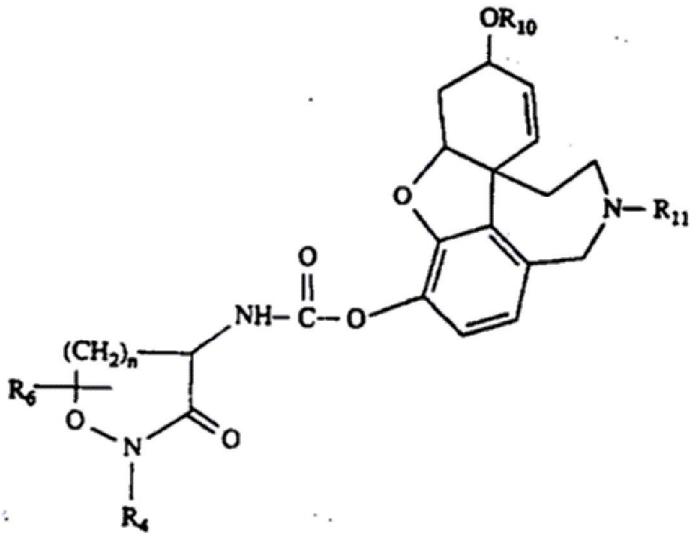
(Va)



(VI)



(Ⅶ)



(Ⅶa)

특별한 언급이 없는 한, 명세서 및 첨부된 특허청구의 범위 전반에 걸쳐 하기 정의가 적용된다.

용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹이다. 저급 알킬의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 이소-부틸, 2급-부틸, 및 직쇄 및 측쇄 펜틸 및 헥실이 포함된다.

용어 "아릴"은 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐 그룹을 나타낸다.

용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

명세서 및 첨부된 특허청구의 범위 전반에 걸쳐, 제시된 화학식 또는 화학명에는 존재하는 모든 기하 이성체, 입체 이성체, 광학 이성체 및 토오토머가 포함된다.

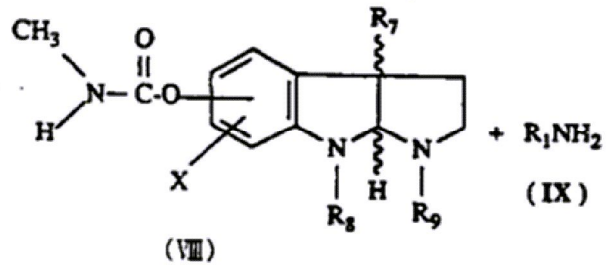
본 발명의 화합물은 후술되는 합성 단계 중의 하나 이상을 사용하여 제조한다.

합성 단계에 대한 기술 전반에 걸쳐 사용된 기호 n, X 및 R_1 내지 R_{11}은 특별한 언급이 없는 한, 각각 앞서 정의한 바와 같은 의미를 나타낸다.

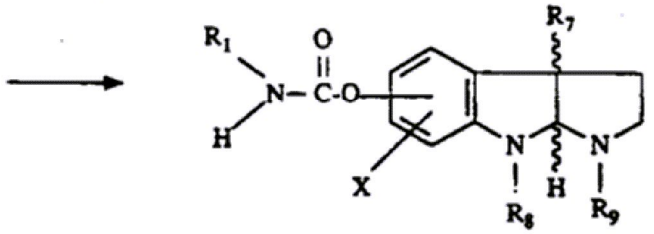
[단계 A]

일반식(Ⅷ)의 화합물[이의 합성과 관련하여서는 하머(Hamer) 등의 미국 특허 제4,791,107호를 참조한다]을 동일 반응계내에서 가수분해시킨 다음, 일반식(IX)의 화합물[여기서, R_1은 앞서 정의한 바와 같되, 단 R_4 및 R_5(R_1의 일부를 구성하는 것으로서 R_1을 정의하는데 사용됨)는 둘다 수소가 아닐 수 있다]과 커플링

시켜 일반식(X)의 화합물을 수득한다.

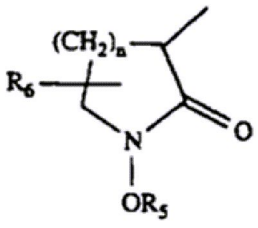


(VIII) (IX)

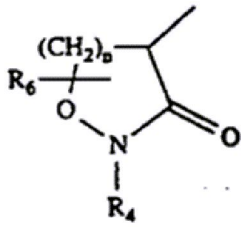


(X)

당해 반응은 통상적으로 먼저 일반식(VIII)의 화합물을 약 0 내지 25℃의 온도에서 강염기(예: 칼륨 3급-부톡사이드)와 반응시킨 다음, 반응 혼합물에 카보닐디이미다졸 및 일반식(IX)의 화합물을 가하여 생성되는 혼합물을 약 -30 내지 +25℃의 온도에서 교반하는 방법으로 수행한다.



R_1이 인 일반식(IX)의 출발 화합물의 제조와 관련하여서는, 예를 들어, 유럽 특허

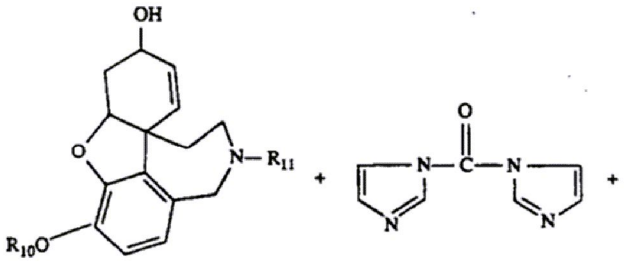


원 제0,318,091호(1989)를 참조한다. R_1이 인 일반식(IX)의 출발 화합물의 제조와 관련하여서는, 문헌[참조: J. Med. Chem., 13, 1013 (1970)]을 참조한다.

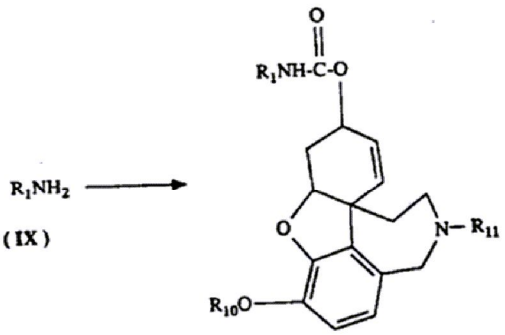
[단계 B]

일반식(XI)의 갈란타민 또는 치환된 갈란타민 동족체를 약 0 내지 30℃의 온도에서 적합한 용매(예: 테트라하이드로푸란) 중에서 카보닐디이미다졸과 반응시킨 다음, 생성되는 반응 중간체를 약 0 내지 40℃

의 온도에서 아세트산의 존재하에 일반식(IX)의 화합물과 반응시켜 일반식(XII)의 화합물을 수득한다.



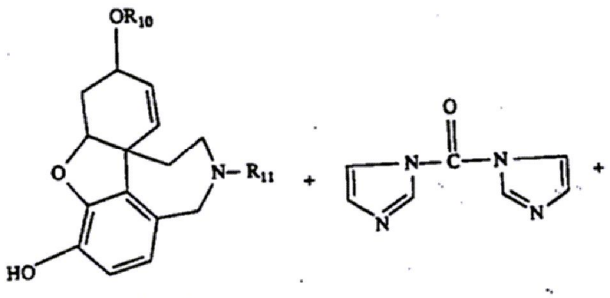
(XI)



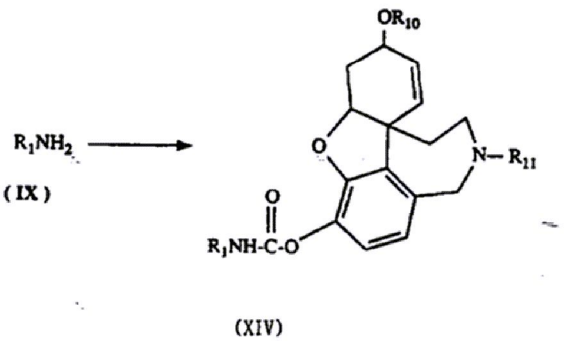
(XII)

갈란타민은 아마릴리다세아에(코카서스 스노드롭)로부터 분리되는 천연 생성물이며, 현재 시판되고 있다. 갈란타민의 총체적 합성 방법과 관련하여서는 문헌[참조: Barton and Kirby, J. Chem. Soc., 1962, 806; Koga, Heterocycles, 8, 277 (1977); 및 Szewczyk et al., J. Heterocyclic Chem., 25, 1809 (1988)]을 참조한다.

상기한 바와 유사하게, 일반식(XIII)의 화합물을 카보닐디이미다졸과 반응시키고, 생성되는 반응 중간체를 상기한 바와 거의 유사한 방법으로 일반식(IX)의 화합물과 반응시켜 일반식(XIV)의 화합물을 수득한다.



(XIII)

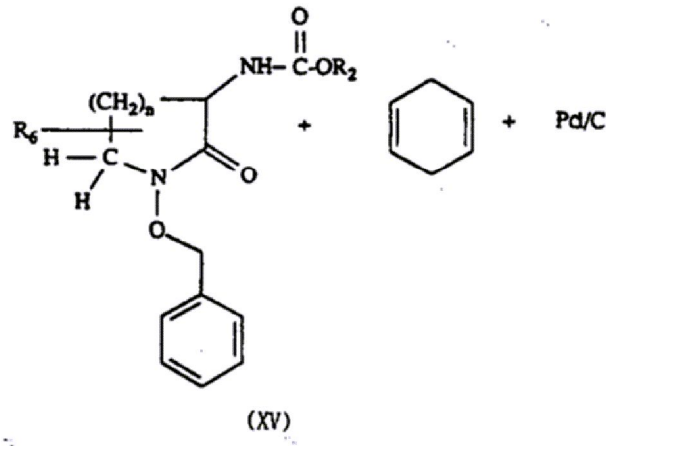


(XIV)

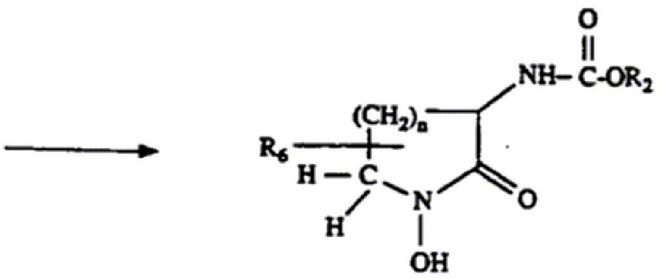
[단계 C]

단계 A 또는 B로부터 수득한 일반식(XV)의 화합물을 탄소상 팔라듐의 존재하에 1,4-사이클로헥사디엔과 반응시켜 일반식(XVI)의 화합물을 수득한다(수소 전달반응)[참조: Felix et al., J. Org. Chem., 43,

4194 (1978)]. 당해 반응은 통상적으로 적합한 용매(예: 무수 에탄올)의 존재하에 약 0 내지 25℃의 온도에서 수행한다.



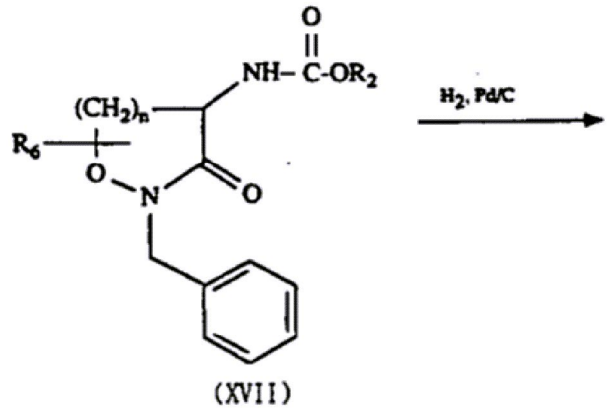
(XV)



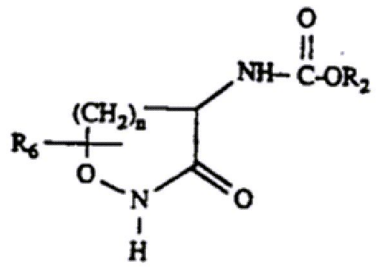
(XVI)

[단계 D]

단계 A 또는 B로부터 수득한 일반식(XVII)의 화합물을 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 방법으로 수소화 반응시켜 일반식(XVIII)의 화합물을 수득한다.



(XVII)



(XVIII)

본 발명의 일반식(Ⅰ) 화합물은 알쯔하이머병과 같이 콜린성 결핍으로 특징화되는 각종 기억 기능 장애를 치료하는데 유용하다.

이러한 기억 기능 장애를 완화시키는 활성은, 효소 아세틸콜린에스테라제를 억제함으로써 뇌에서의 아세

틸콜린의 양을 증가시키는 당해 화합물의 성능에 의해 입증된다.

[콜린에스테라제 억제 검정]

콜린에스테라제는 뇌 및 혈청을 포함하는 신체 전반에 걸쳐 두루 발견된다. 그러나, 뇌 아세틸콜린에스테라제(AChE) 분포만이 중추 콜린성 신경지배와 관련이있다. 당해 중추 콜린성 신경지배는 알쯔하이머병을 앓고 있는 환자의 경우 약화되는 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 래트 선조체내에서 아세틸콜린에스테라제의 시험관내 억제 활성을 측정하였다.

[래트 선조체내에서의 아세틸콜린에스테라제의 시험관내 억제활성]

때때로 진성 콜린에스테라제 또는 특이 콜린에스테라제로 불리우는 아세틸콜린에스테라제(AChE)는 신경세포, 골격근, 평활근, 각종 선 및 적혈구에서 발견된다. AChE는 기질 및 억제제 특이성, 및 국부적 분포에 의해 다른 콜린에스테라제와 구별될 수 있다. 뇌에서의 이의 분포는 대체로 콜린성 신경지배와 관련이 있으며, 세분할 경우 신경 말단에서 최대의 농도를 나타낸다.

AChE의 생리적 역할은 가수분해를 촉진하고 아세틸콜린을 불활성화시키는 것으로 통상적으로 알려져 있다. AChE 억제제는 콜린성-신경지배된 작동체 기관에서 현저한 콜린자극 효과를 나타내며, 녹내장, 중증성 근무력증 및 마비성 장폐색증의 치료에 치료학적으로 사용되어 왔다. 그러나, 최근의 연구 결과, AChE 억제제가 또한 알쯔하이머병의 치료에 유익하게 사용될 수 있음이 제안되었다.

후술되는 방법을 콜린에스테라제 활성을 검정하기 위해 본 발명에서 사용한다. 당해 방법은 문헌[참조: Ellman et al., Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961)]의 방법을 변형시킨 것이다.

[공정]

[A. 시약]

1. 0.05M 인산염 완충액, pH 7.2

(a) $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ 6.85g/증류수 100㎖

(b) $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ 13.40g/증류수 100㎖

(c) pH가 7.2로 될 때까지 (b)에 (a)를 가한다.

(d) 1:10으로 희석시킨다.

2. 완충액 중의 기질

(a) 아세틸티오콜린 클로라이드(10mM) 198㎎

(b) 0.05M 인산염 완충액(pH 7.2, 시약 1)을 사용하여 100㎖로 되게 한다.

3. 완충액 중의 DTNB

(a) 5,5-디티오비스니트로벤조산(DTNB)(0.5mM) 19.8㎎

(b) 0.05M 인산염 완충액(pH 7.2, 시약 1)을 사용하여 100㎖로 되게 한다.

4. 시험용 약제의 2mM 스톡 용액을 적합한 용매 중에서 제조한 다음, 적당량의 0.5mM DTNB(시약 3)를 가한다. 약제를 멸균 희석(1:10)시켜 최종 농도(큐벳내의)가 10^{-4}M이 되게 한 다음, 활성을 스크리닝한다. 활성이 나타나는 경우, 후속 농도의 억제 활성으로부터 IC_{50} 값을 검지한다.

[B. 조직 준비]

위스타(Wista) 수컷 래트를 참수시키고, 뇌를 신속하게 분리한 다음, 선조체를 절개하여 분리하고 검량한 후 포터-엘베젬(Potter-Elvehjem) 균질화기를 사용하여 pH가 7.2인 0.05M 인산염 완충액 19용적(약 7㎎ 단백질/㎖) 중에서 균질화시킨다. 균질화물의 25㎕ 분취액을 비히클 또는 다양한 농도의 시험용 약제 1.0㎖에 가한 다음, 37℃에서 10분 동안 예비 항온처리한다.

[C. 검정]

베크만(Beckman) DU-50 분광광도계를 사용하여 효소 활성을 측정한다. 상기 방법을 사용하여 IC_{50}을 측정하고 키네틱상수(Kinetic constant)를 측정할 수 있다.

[기구 설치]

키네틱스 소프트-팩 모듈(Kinetics Soft-Pac Module) #598273 (10)

프로그램 #6 킨데이타(Kindata):

광원-가시광선

파장-412㎚

시퍼(Sipper)-없음

큐벳(Cuvette)-자동 6-샘플러를 사용하는 2㎖ 용량의 큐벳

블랭크(Blank)-각 기질 농도에 대해 1임

시간 간격-15초 (키네틱스의 경우에는 15초 또는 30초)

총시간-5분 (키네틱스의 경우에는 5분 또는 10분)

플롯(Plot)-있음

스팬(Span)-자동 스케일

기울기-증가함

결과-있음(기울기를 나타냄)

변수-1

시약을 다음과 같은 블랭크 및 샘플 큐벳에 가한다:

블랭크 : 0.8㎖ 인산염 완충액/DTNB

0.8㎖ 완충액/기질

대조표본 : 0.8㎖ 인산염 완충액/DTNB/효소

0.8㎖ 인산염 완충액/기질

약제 : 0.8㎖ 인산염 완충액/DTNB/약제/효소

0.8㎖ 인산염 완충액/기질

각 실행에 대해 블랭크 값을 측정하여 기질의 비효소 가수분해도를 조절하고, 이들 값을 키네틱스 소프트-팩 모듈에 유용한 킨데이타 프로그램에 의해 자동적으로 감산처리한다. 또한, 상기 프로그램을 사용하여 각 큐벳에 대한 흡수율 변화도를 계산한다.

[IC_{50} 측정]

검정시 1:2로 희석되어 최종 농도가 5mM로 되게 한 기질 농도는 10mM이다. 최종 농도가 0.25mM로 되게 하는 DTNB 농도는 0.5mM이다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{\text{대조표본의 기울기-약제의 기울기}}{\text{대조표본의 기울기}} \times 100$$

IC_{50}값은 로그-프로빗(probit) 분석을 통해 계산한다.

본 발명의 몇가지 화합물 및 피소스티그민(physostigmine)(참조 화합물)에 대한 상기 검정 결과는 표 1에 명시하는 바와 같다.

[표 1]

화합물	IC_{50}(μM)
(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트	0.067
(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트 반수화물	0.50
(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트, 시트르산염	2.31
(참조화합물)	
피소스티그민	0.034

상기 유용성은 후술된 암 회피 검정(Dark Avoidance Assay)에서 콜린 결핍성 기억 기능 장애를 회복시키는 이들 화합물의 성능에 의해 추가로 입증된다.

[암 회피 검정]

상기 검정에서는, 24시간 동안의 불쾌한 자극을 기억하는 마우스의 수행능을 시험한다. 마우스를 암실을 포함하는 쳄버 내에 넣은 다음, 암실에 강한 백열광을 쪼이고 바닥의 금속판을 통해 전기 충격을 가한다. 동물을 시험 기기로부터 꺼내어 24시간 후, 전기 충격을 기억하는 능력을 다시 시험한다.

동물을 시험 쳄버 내에 최초로 노출시키기 전에, 스코폴라민 즉, 기억 장애를 유발시키는 것으로 공지된 항콜린성 물질을 투여하는 경우, 동물은 쳄버내에 체류한지 24시간 직후 암실로 재진입한다. 스코폴라민의 이러한 작용은 활성 시험 화합물에 의해 차단되어, 암실내로 재진입하는데 보다 긴 시간을 소요하게 된다.

활성 화합물에 대한 시험 결과는 시험 쳄버내에 체류해서부터 암실내로 재진입하는데까지 소요되는 시간 간격의 증가에 의해 명백해지는 바와 같이, 스코폴라민의 작용이 차단된 동물 그룹의 비율(%)로서 나타낸다.

본 발명의 몇몇 화합물 및 타크린(tacrine) (참조 화합물)에 대한 상기 검정 결과는 표 2에 명시하는 바와 같다.

[표 2]

화합물	투여량(mg/kg 체중, 피하내)	스코폴라민 유도된 기억 기능 장애가 역전된 동물의 비율(%)
(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소4R-이속사졸리디닐]카바메이트 반수화물	0.3	27
(참조 화합물) 타크린	0.63	13

본 발명의 화합물의 유효량을 다양한 방법, 예를 들어, 캡슐제 또는 정제 형태로 경구 투여하거나, 멸균 용액 또는 현탁액 형태로 비경구 투여하거나, 몇몇 경우에는 멸균 용액 형태로 정맥내 투여하는 방법으로 환자에게 투여할 수 있다. 그 자체로서 유효한 유리 염기 최종 생성물을 안정성, 결정화의 용이성, 용해도 증가 등을 위해 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염 형태로 제형화시켜 투여할 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 유용한 산에는 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 및 과염소산) 및 유기산(예: 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 2-나프탈렌설폰산 및 옥살산)이 포함된다.

본 발명의 활성 화합물은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구투여될 수 있거나, 젤라틴 캡슐내에 혼입될 수 있거나, 또는 정제 형태로 압축될 수 있다. 경구 투여에 의한 치료를 목적으로 하는 경우, 본 발명의 활성 화합물을 부형제와 함께 혼입시켜 정제, 트로키제, 캡슐제, 일릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼, 츄잉 검 등의 형태로 사용할 수 있다. 이들 제제는 0.5% 이상의 활성 화합물을 함유해야 하지만, 이는 특정 형태에 따라 달라질 수 있으며, 통상적으로는 단위 중량의 4 내지 약 70중량%일 수 있다. 이러한 조성물내의 활성 화합물의 양은 적합한 투여량을 제공하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 및 제제는 경구 투여 단위 형태가 활성 화합물 1.0 내지 30㎎을 함유하도록 제조한다.

정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 또한 하기의 성분을 함유할 수 있다: 결합제(예: 미세결정성 셀룰로오즈, 트라가칸트 고무 또는 젤라틴); 부형제(예: 전분 또는 락토오즈); 붕해제(예: 알긴산, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등); 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex)); 활탁제(예: 콜로이드성 이산화규소); 및 감미제(예: 슈크로오즈 또는 사카린). 또한, 방향제(예: 페파민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향)를 가할 수도 있다. 투여 단위 형태가 캡슐제인 경우, 캡슐제는 상술한 유형의 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 기타의 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 기타의 다양한 물질을, 예를 들어, 피복제로서 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 셸락 또는 기타의 장용제피로 피복시킬 수 있다. 시럽제는 활성 화합물 이외에, 감미제로서의 슈크로오즈 및 특정한 방부제, 염료, 착색제 및 방향제를 함유할 수 있다. 이들 각종 조성물을 제조하는데 사용되는 물질은 약제학적으로 순수해야 하며 사용량 범위내에서 무독해야 한다.

비경구적 투여에 의한 치료를 목적으로 하는 경우, 본 발명의 활성 화합물을 용액 또는 현탁액내로 혼입시킬 수 있다. 이들 제제는 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유해야 하지만, 0.5 내지 약 30중량% 범위에서 가변적일 수 있다. 이러한 조성물내의 활성 화합물의 양은 적합한 투여량을 제공하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 투여 단위가 0.5 내지 100㎎의 활성 화합물을 함유하도록 제

조한다.

액제 또는 현탁제는 또는 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제(예: 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타의 합성 용매); 항균제(예: 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤); 산화방지제(예: 아스코르브산 또는 나트륨 비설파이트); 킬레이트제(예: 에틸렌디아민테트라아세트산); 완충제(예:아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트) 및 삼투 조절제(예:염화나트륨 또는 덱스트로즈). 비경구용 제제를 1회용 주사기, 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 다중 투여 바이알내에 봉입시킬 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물의 예에는 다음과 같은 화합물이 포함된다:

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-[[[(1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르;

(3aS-시스)-[[[(1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-1-[[[(4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-1-[[[(4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-메틸-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[3-옥소-(4R)-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-1-[[[(4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-1-[[[(4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일)옥시]카보닐]아미노]사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[1-[(디에틸아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[1-(디에틸아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[1-[(디에틸아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(하이드록시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(하이드록시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]

벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(하이드록시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(하이드록시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-메틸-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-(페닐에틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈

아제핀-6-일[2-옥소-1-(메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(메톡시)-4-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐에톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(메톡시)-5-메틸-3-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트;

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-6-하이드록시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-3-일[2-옥소-1-(메톡시)-3S-피롤리디닐]카바메이트; 및

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]-인돌-5-일[2-(메틸)-3-옥소-4S-이속사졸리디닐]카바메이트.

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제시한다.

[실시예 1]

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트 반수화물

공기 및 수분을 완전하게 제거시킨 반응 시스템에 유리 염기로서의 피소스티그민(0.55g) 및 탈기시킨 무수 테트라하이드로푸란(THF, 5㎖)을 가한다. 이들 혼합물을 0℃로 냉각시키고 칼륨 3급-부톡사이드(0.22g)로 처리한 다음, 당해 온도에서 20분 동안 교반한다. 온도를 -30℃로 낮추고 혼합물을 빙초산(0.10㎖) 및 카보닐디이미다졸(0.26g)로 처리한 다음, -30℃에서 4시간 동안 정치시킨다. 이어서, THF(2㎖) 및 빙초산 (0.56㎖) 중의 4-아미노-2-(페닐메틸)-3-이속사졸리디논(0.38g)으로부터 제조된 용액을 가하고, 교반된 혼합물을 밤새 실온으로 가온한다. 회전증발기에서 THF를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트(100㎖)에 용해시킨다. 이들 혼합물을 염수(2×50㎖), 포화 $NaHCO_3$(2×50㎖) 및 염수(1×50㎖)의 순서로 세척한다. 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과한 다음, 농축시켜 암호박색 오일을 수득한 다음, 이를 부하 용매 및 용출제로서 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 예비 HPLC(실리카 겔)에 의해 정제한다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 황색 발포체(0.40g)를 수득하며, 이를 TLC(실리카겔)에 의해 분석한 바, 순수한 것으로 나타났다.

[분석]

$C_{24}H_{28}N_4O_4 \cdot 1/2H_2O$에 대한 원소분석 :

계산치 : 64.64% C; 6.56% H; 12.58% N

실측치 : 64.94% C; 6.47% H; 12.94% N

[실시예 2]

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트

50㎖ 용량의 3구 환저 플라스크를 배기시킨 다음, N_2로 플러싱하여 공기 및 수분을 완전히 제거한다. 피소스티그민(0.64g)을 가한 다음, 무수 THF(7㎖, 새롭게 탈기시킴)를 가한다. 당해 용액을 -5℃로 냉각시키고 구치(gooche) 튜브 첨가를 통해 칼륨 3급-부톡사이드(0.287g)로 처리한다. 이들 혼합물이 담황색으로 되면 당해 온도에서 N_2하에 15분 동안 교반한다. 온도를 -30℃(드라이아이스/MeOH욕)로 낮추고 아세트산(0.13㎖)을 가한 다음, 무수 카보닐디이미다졸(0.27g)을 가한다. 용액의 색깔이 담적색에서 갈색으로 변하면, 당해 온도에서 3.5시간 동안 정치시킨다. THF(2㎖) 중의 (3R)-3-아미노-1-페닐메톡시피롤리딘-2-온(0.48g)의 용액을 아세트산(0.70㎖)과 함께 캐뉼라를 통해 가한다. 이들 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시킨 후 밤새 교반한다. 이어서, 혼합물을 빙욕을 사용하여 냉각시키고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 중화시킨다. 회전 증발기에서 THF를 제거하고 잔사를 EtOAc에 용해시킨다. 혼합물을 염수로 2회 추출하고 건조(Na_2SO_4)시킨 다음, 여과하고 농축시켜 호박색 오일을 수득한다. 당해 물질을 부하 용매 및 용출제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 예비 HPLC(실리카겔 컬럼)를 통해 정제한다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 발포체 0.27g을 수득한 다음, 이를 디에틸 에테르 및 헥산으로 연마하여 융점이 55 내지 65℃인 저융점의 고체를 수득한다.

[분석]

$C_{24}H_{30}N_4O_4$에 대한 원소분석 :

계산치 : 66.65% C; 6.71% H; 12.44% N

실측치 : 66.03% C; 6.71% H; 12.28% N

[실시예 3]

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트, 시트르산염

무수 에탄올(6㎖) 중의 (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트(0.26g)의 용액에 질소 대기하에 교반하면서 활성 탄소상 10% 팔라듐(0.24g)을 가한다. 1.4-사이클로헥사디엔(0.90㎖)을 실온에서 가하고, 이들 용액을 12시간 동안 교반한다. 2% $FeCl_3$(에탄올) 착색제를 사용하는 TLC에 의해 생성물의 형성 여부를 검지한다. 혼합물을 셀라이트(Celite®)를 통해 여과하고 에탄올 및 디클로로메탄으로 순서대로 반복적으로 세척한다. 여액을 감압하에 농축시키고, 용출제로서 DCM 중의 30% 메탄올을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 갈색 고체(0.15g)를 수득한다. 당해 물질을 무수디에틸 에테르에 현탁시키고, 모든 물질이 용액화될 때까지 메탄올을 적가한다. 디에틸 에테르 중의 시트르산의 0.1M 용액 1당량을 가한다. 침전되는, 융점이 133 내지 153℃인 염을 여과하고 감압하에 톨루엔으로 건조시킨다. TLC로 분석한 바, 당해 물질은 순수한 것으로 나타났다.

[분석]

$C_{24}H_{32}N_4O_{11}$에 대한 원소분석 :

계산치 : 52.17% C; 5.84% H; 10.14% N

실측치 : 52.05% C; 5.98% H; 10.19% N

[실시예 4]

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이속사졸리디닐]카바메이트

구치 튜브, 고무 격벽 및 N_2 주입구가 장착되어 있는 3구 환저 플라스크에 갈란타민(0.30g)을 충전시키고 배기시킨 다음, N_2로 퍼징하여 미량의 모든 공기 및 수분을 제거한다. 고체를 탈기시킨 무수 THF(9㎖)에 용해시키고 카보닐디이미다졸(0.20g)로 처리한다. 이들 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 0℃로 냉각시킨 후 빙초산(0.20㎖)으로 처리하고, 다시 THF(2㎖) 중의 4-아미노-2-페닐메틸-3-이속사졸리디논(0.24g)의 용액으로 처리한다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 0℃로 냉각시킨 다음, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 중화시킨다. 감압하에서 용매를 제거하고 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 포화된 수성 $NaHCO_3$(1×100㎖) 및 염수(1×100㎖)로 순차적으로 세척하여 건조(Na_2SO_4)시킨다. 당해 혼합물을 여과하고 농축시켜 호박색 오일을 수득한 다음, 이를 부하 용매 및 용출제로서 DCM 중의 5% MeOH를 사용하여 HPLC(실리카 겔)를 통해 정제한다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 갈색 고체를 수득한다. TLC에 의해 분석한 바, 당해 물질은 순수한 것으로 나타났으며 질량 스펙트럼(화학적 이온화, MH^+ 506) 결과는 생성물과 일치하는 것으로 나타났다.

[실시예 5]

[4aS-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드로-3-메톡시-11-메틸-6H-벤조푸로[3a,3,2-ef][2]벤즈아제핀-6-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트

구치 튜브, 고무 격벽 및 N_2 주입구가 장착되어 있는 3구 환저 플라스크를 배기시킨 다음, 질소로 퍼징하여 미량의 모든 공기 및 수분을 제거한다. 용기에 갈란타민(0.39g) 및 탈기시킨 무수 THF(11.0㎖)를 충전시킨다. 빙욕을 사용하여 0℃ 로 냉각시킨 후, 구치 튜브를 통해 카보닐디이미다졸(0.26g)을 가하고 이들 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 빙초산(0.10㎖)으로 처리한 다음, 다시 THF(4.0㎖) 중의 (3R)-3-아미노-1-페닐메톡시피롤리딘-2-온(0.33g)으로 처리한다. 이들 혼합물을 N_2하에 실온에서 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 가하여 pH가 7 내지 8이 되게 한다. 감압하에서 용매를 제거하고 에틸 아세테이트를 가한다. 유기상을 포화된 수성 $NaHCO_3$(2×100㎖) 및 염수(1×100㎖)의 순서로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시킨다. 이를 여과하고 용매를 제거하여 호박색 오일을 수득한 다음, DCM 중의 5% 메탄올로 부하 및 용출시키면서 HPLC(실리카 겔)로 정제한다. 적절한 분획을 합하고 농축시켜 담황색의 흡습성 발포체 400㎎을 수득한다. TLC에 의해 분석한 바, 당해 물질은 순수한 것으로 나타났으며, 질량 스펙트럼(화학적 이온화, MH^+ 520) 결과는 생성물과 일치하는 것으로 나타났다.

[분석]

$C_{29}H_{33}N_3O_6$에 대한 원소분석 :

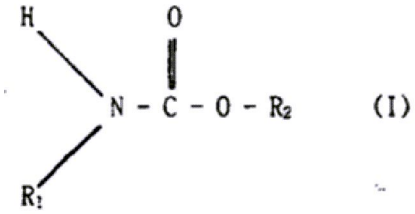
계산치 : 67.04% C; 6.04% H; 8.09% N

실측치 : 66.42% C; 6.41% H; 8.40% N

(57) 청구의 범위

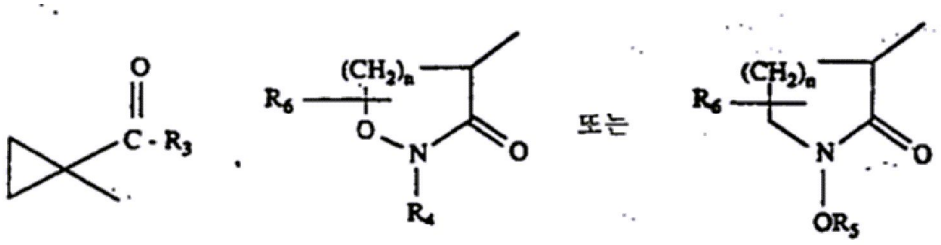
청구항 1

일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염.



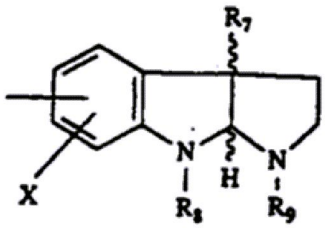
(I)

상기식에서, R1은



또는

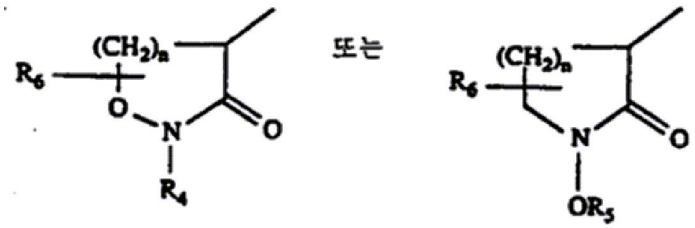
(여기서, n은 1 또는 2이고, R_3은 하이드록시, 저급 알콕시, 페닐 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 또는 디저급 알킬아미노이며, R_4는 수소, 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬이고, R_5는 수소, 저급 알킬, 페닐 저급 알킬 또는 저급 알킬카보닐이며, R_6은 수소 또는 저급 알킬이고, 단 R_6이 저급 알킬 그룹인 경우, 이는 메틸렌성 수소원자 중의 하나와 대체된다)이고, R_2는



(여기서, X는 수소, 할로겐, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고, R_7은 저급 알킬 또는 페닐 저급 알킬이며, R_8은 수소 또는 저급 알킬이고, R_9는 수소, 저급 알킬, 저급알케닐, 저급 알키닐, 페닐 저급 알킬, 포르밀, 저급 알킬카보닐, 페닐 저급 알킬카보닐 또는 저급 알콕시카보닐이다)이다.

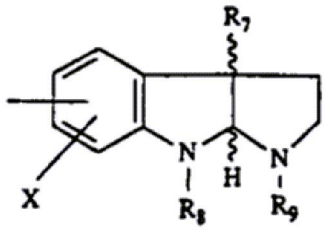
청구항 2

제1항에 있어서, R_1이



또는

(여기서, R_4, R_5, R_6 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같다)이고, R_2가



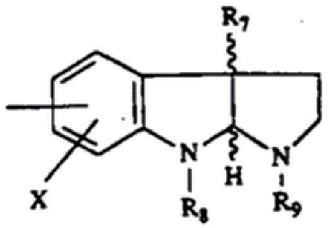
(여기서, R_7, R_8, R_9 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R_4가 페닐 저급 알킬이고, R_5가 수소 또는 페닐 저급 알킬이며, R_6이 수소이고, n이 1이며, R_7, R_8 및 R_9가 저급 알킬이고, X가 수소인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R_2가



(여기서, R_7, R_8 및 R_9는 메틸이고, X는 수소이다)이고, R_4가 벤질이며, R_5가 수소 또는 벤질이고, R_6이 수소인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(페닐메톡시)-3R-피롤리디닐]카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-(페닐메틸)-3-옥소-4R-이소사졸리디닐]카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-일[2-옥소-1-(하이드록시)-3R-피롤리디닐]카바메이트 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염인 화합물.

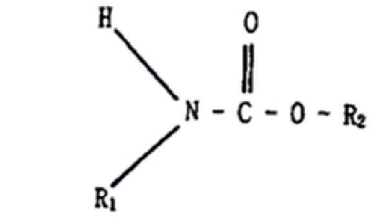
청구항 8

활성 성분으로서의 제1항에 따르는 일반식(Ⅰ)의 화합물과 이에 대해 적합한 담체를 포함하는, 기억 기능 장애-완화 활성을 갖는 약제학적 조성물.

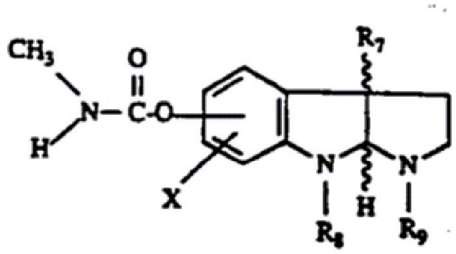
청구항 9

일반식(Ⅷ)의 화합물을 가수분해시킨 다음, 생성된 중간체를 카보닐디이미다졸의 존재하에 일반식(Ⅸ)의 화합물과 반응시켜, 일반식(Ⅰ)의 화합물을 제조함을 특징으로 하여, 제1항에 따르는 일반식(Ⅰ)의 화합

물을 제조하는 방법.



(I)



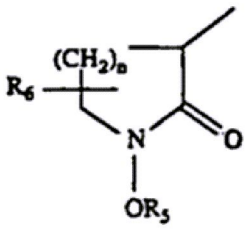
(VIII)

R_1NH_2

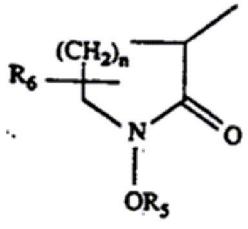
(IX)

상기식에서, R_1, R_2, X, R_7, R_8 및 R_9는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 10



제10항에 있어서, R_1이 (여기서, n 및 R_6은 제1항에서 정의한 바와 같으며, R_5는 페닐메틸이다)인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 탄소상 팔라듐의 존재하에서 1,4-사이클로헥사디엔으로 처리함



을 포함하여, R_1이 (여기서, n 및 R_6은 제1항에서 정의한 바와 같고, R_5는 수소이다)인 일반식(Ⅰ)의 화합물로 전환시키는 방법.