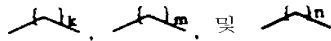




X는 수소, 히드록실 또는 알칼이며;

Z는 임의적으로 Q의 위치에서 치환체와 고리를 형성하는 유기 또는 무기 치환체이며;



은 독립적으로 임의적으로 치환된 탄소 사슬을 나타내며;

k, m 및 n은 독립적으로 0 또는 1 내지 3의 정수이며;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 동일하거나 상이하며, 유기 또는 무기 치환체를 나타낸다.

## 영세서

### 기술분야

본 발명은  $\gamma$ -아미노부티르산(GABA) 수용체에 선택적으로 결합하는 신규한 융합 피롤카복사미드에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 불안증, 수면증 및 급발작, 및 벤조디아제핀 타입 약물의 과다복용증을 치료하고, 민첩성을 증진시키는 데 사용되는 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

$\gamma$ -아미노부티르산은 포유 동물 뇌에서 주요한 억제 아미노산 전달물질의 하나로 여겨진다. 뇌에서 이것의 존재가 입증된 지 30년 이상이 경과했다[참고 문헌: Roberts & Frankel, J. Biol. Chem 187: 55-63; Udenfriend, J. Biol. Chem. 187: 65-69, 1950]. 그 후부터, 급발작, 수면증, 불안증 및 인지 장애에서 GABA를 관련시키기 위한 많은 노력이 기울여져 왔다[참고 문헌: Tallman and Gallager, Ann. Rev. Neurosci. 8: 21-44, 1985]. 비록 균일하지 않지만, 포유 동물 뇌에 두루 넓게 분포된 GABA가 뇌 시냅스의 약 30%를 차지하는 것으로 알려졌다. 뇌의 대부분의 영역에서, GABA는 국부 억제 뉴런과 관련 있고, 단지 두 영역에서만, GABA는 더 긴 투사성유와 관련 있다. GABA는 세포 몸체 및 신경 말단 둘 모두에 위치한 단백질(이들은 GABA 수용체로 불려짐)과의 복합을 통해 자신의 많은 활동들을 조정한다. GABA에 대한 후시냅스 반응은 반드시 아니지만 일반적으로 세포의 고분 극을 유도하는 염화물 전도에서의 변화를 통해 조정된다. 최근의 연구는 후시냅스 GABA 반응과 관련된 단백질의 복합물이 GABA에 대한 후시냅스 반응을 변경시킬 수 있는 구조적으로 관계가 없는 많은 화합물들의 주요 활동 부위임을 나타내었다. 상호작용 방식에 따라, 이러한 화합물들은 활동 범위(진정, 불안 완화 및 진경, 또는 불면증, 급발작 및 불안증)를 유도할 수 있다.

1,4-벤조디아제핀은 세계에서 가장 넓게 사용된 약물중 하나로 지속적으로 이용되어 왔다. 시중의 벤조디아제핀중 주요 벤조디아제핀으로는 클로로디아제폭시드, 디아제팜, 플루라제팜 및 트라졸람이 있다. 이러한 화합물은 불안 완화제, 진정제-최면제, 근육 완화제 및 진경제로서 넓게 이용된다. 많은 이러한 화합물은 매우 효능 있는 약물이다: 이러한 효능은 활동 부위가 개별적인 수용체에 대해 높은 친화도 및 특이성을 가짐을 나타낸다. 초기의 전기생리학 연구는 벤조디아제핀의 주요 활동이 GABA성 억제의 증가임을 나타내었다. 벤조디아제핀은 단일시냅스 복근 반사작용 즉, GABA 조정 사건의 전시냅스 억제를 증가시킬 수 있다[참고 문헌: Schmid et al., 1967, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 258: 69-82]. 그 후의 모든 전기생리학 연구[참고 문헌: Tallman et al. 1980, Science 207: 274-81, Haefley et al., 1981, Handb. Exptl. Pharmacol. 33: 95-102]는 일반적으로 이러한 연구 결과를 확증해주며, 1970년 중반까지, 전기생리학자들은 벤조디아제핀이 GABA의 활동을 증가시킬 수 있다는 것에 일반적으로 의견을 같이 했다.

벤조디아제핀에 대한 '수용체'의 발견하고, 그 후 GABA와 벤조디아제핀 사이의 상호작용의 특성의 정의 내리면서, 상이한 신경전달물질계를 갖는 벤조디아제핀의 작용적으로 중요한 상호작용은 일반적으로 이들의 계를 변형시키기 위한 GABA 자체의 향상된 능력 때문이라고 밝혀졌다. 각각의 변형된 계는 차례로 행동의 표현과 관련될 수 있다.

이러한 상호작용의 기계적 특성의 연구는 부위(수용체)에 결합하는 고친화도 벤조디아제핀의 증명에 의존하였다. 이러한 수용체는 계통발생학적으로 경골어류보다 더욱 근래의 것인 모든 척추동물의 CNS에 존재한다[참고 문헌: Squires & Braestrup 1977, Nature 166: 732-34, Mohler & Okada, 1977, Science 198: 854-51, Mohler & Okada, 1977, Br. J. Psychiatry 133: 261-68]. 삼중수소화된 디아제팜 및 다양한 다른 화합물을 이용함으로써, 벤조디아제핀 결합 부위가 약학적 수용체의 많은 기준을 충족시키며; 시험관 내 실험에서 이들 부위로의 결합은 신속하며, 가역적이며, 입체 특이적이고, 포화시킬 수 있음이 입증되었다. 더욱 중요하게는, 벤조디아제핀 효능의 전조가 되는 많은 동물 행동 시험에서 디아제팜을 이것의 결합 부위로부터 치환시키기 위한 벤조디아제핀의 능력과 활동사이에 매우 중요한 상호관계를 나타냈다 [참고 문헌: Braestrup & Squires 1978, Br. J. Psychiatry 133: 249-60, Mohler & Okada, 1977, Science 198: 854-51, Mohler & Okada, 1977, Br. J. Psychiatry 133: 261-68]. 사람에서 이러한 약물의 평균 치료 용량은 또한 수용체 효능과 관계 있다[참고 문헌: Tallman et al. 1980, Science 207: 274-281].

1978년에, GABA 및 관련된 동족체는 GABA 결합 부위에 낮은 친화도(1 mM)로 상호작용 하여, 벤조디아제핀이 클로나제팜에 민감한 부위에 결합하는 것을 증가시킬 수 있음이 명백해졌다[참고 문헌: Tallman et al. 1978, Nature, 274: 383-85]. 이러한 증가는 GABA 부위의 점유 기간으로 인한 벤조디아제핀 결합 부위의 친화도 증가에 기인한 것이다. 상기 데이터는 GABA 및 벤조디아제핀 부위 둘 모두가 단백질의 복합물의 일부로서 막에 알로스테릭하게 결합되어 있음을 뜻하는 것으로 해석되었다. 많은 GABA 동족체에 있어서, 최고치의 50% 까지 디아제팜 결합을 증가시키는 능력 및 뇌 막으로의 GABA 결합을 50%까지 억제시키기 위한 능력은 직접적으로 관련될 수 있다. GABA 동족체에 의한 벤조디아제핀 결합의 증가는 GABA 수용체 길항제 (+) 비쿠쿨린에 의해 차단된다: 입체이성질체(-) 비쿠쿨린은 덜 활성적이다[참고 문헌:

Tallman et al., 1978, Nature, 274: 383-85].

벤조디아제핀에 대한 높은 친화도의 결합 부위를 발견한 후, 티아졸로피리다진이 수용체 이질성 또는 네거티브 협동성과 일관된 방식으로 뇌의 많은 영역에서 벤조디아제핀 수용체와 상호작용할 수 있음을 발견하였다. 이러한 연구에서, 1 보다 상당히 낮은 힐 계수(Hill coefficients)가 대뇌피질, 해마상 용기 및 선조체를 포함한 많은 뇌 영역에서 관찰되었다. 소뇌에서, 트리아졸로피리다진은 1의 힐 계수로 벤조디아제핀 부위와 상호작용 하였다[참고 문헌: Squires et al., 1979, *Pharma. Biochem. Behav.* 10: 825-30, Klepner et al. 1979, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 11: 457-62]. 따라서, 다수의 벤조디아제핀 수용체가 대뇌 피질, 해마상 용기, 선조체에 존재하는 것으로 예견되며, 소뇌에서는 예견되지 않는다.

이러한 연구를 기초로 하여, 광범위한 수용체 자동방사선사진 촬영 연구가 광학 현미경 수준에서 수행되었다. 수용체 이질성이 입증되었지만[참고 문헌: Young & Kuha 1980, *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 212: 337-46, Young et al., 1981 *J. Pharmacol Exp. Ther* 216: 425-430, Niehoff et al. 1982, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 221: 670-75], 수용체 하위 타입의 위치와 영역과 관련된 작용 사이의 단순한 상호관계의 어떤 것도 초기 연구에서 판명되지 않았다. 또한, 하나의 수용체가 결합 연구로부터 예견되는 소뇌에서, 자동방사선사진은 수용체의 이질성을 나타내었다[참고 문헌: Niehoff et al., 1982, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 221: 670-75].

벤조디아제핀 부위의 두 개의 명백한 하위 타입에 대한 약물 특이성의 상이함에 대한 물리적 원리는 사이가르트 앤드 카로바스(Sieghart & Karobath)에 의한 문헌(Nature 286: 285-8, 1980)에 의해 입증되었다. 도디셀황산 나트륨의 존재 하에 겔 전기영동을 이용하여, 벤조디아제핀에 대한 몇몇의 분자량 수용체의 존재가 보고되었다. 상기 수용체는 방사능 플루니트라제팜, 모든 수용체 타입을 공유적으로 라벨(labeled)시키는 벤조디아제핀의 공유 결합에 의해 확인되었다. 라벨된 주요 밴드는 50,000 내지 53,000, 55,000 및 57,000의 분자량을 가지며, 트리아졸로피리다진은 약간 더 높은 분자량 형태(53,000, 55,000, 57,000)의 라벨링을 억제시킨다[참고 문헌: Seighart et al. 1983, *Eur. J. Pharmacol.* 88: 291-99].

그 당시에, 다수의 수용체의 형태가 '이소수용체' 또는 수용체의 다수의 대립 유전자 형태를 나타낸다는 가능성이 제기되었다[참고 문헌: Tallman & Gallager 1985, *Ann. Rev. Neurosci.* 8, 21-44]. 효소가 일반적이기는 하지만, 수용체의 유전학적으로 별개의 형태는 일반적으로 설명되지 않았다. 당업자가 특정 방사능 프로브 및 전기영동 기술을 이용하여 수용체를 연구하기 시작할 때, 이소수용체가 사람의 정신 질환 병인의 연구에서 중요한 것으로서 판명될 것임이 거의 확실했다.

GABA 수용체 서브유닛은 소과 동물 및 사람 cDNA 라이브리리로부터 클로닝하였다[참고 문헌: Schoenfield et al., 1988; Duman et al., 1989]. 별개의 많은 cDNA는 클로닝 및 발현에 의한 GABA 수용체 복합물의 서브유닛으로서 확인되었다. 이들은  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ 로 분류되며, GABA 수용체 이질성 및 특유의 영역적 약화에 대한 분자 원리를 제공한다(Shivvers et al., 1980; Levitan et al., 1989).  $\gamma$  서브유닛은 벤조디아제핀과 같은 약물을 허용하여, GABA 반응을 변형시킨다(Pritchett et al., 1989). 리간드의 GABA 수용체로의 결합에서 낮은 힐 계수의 존재는 약학적 활동에 특이적인 하위 타입의 유일한 프로필을 나타낸다.

GABA 수용체와 상호작용하는 약물은 이들의 능력에 따라 약학적 활성의 스펙트럼을 가질 수 있다. 예를 들어, 베타-카르볼린은 이들의 능력에 기초를 두어 처음으로 단리되어, 디아제팜의 결합 부위로의 이것의 결합을 경쟁적으로 억제시켰다(Nielsen et al., 1979, *Life Sci.* 25:679-86). 수용체 결합 분석은 이러한 화합물의 생물학적 활성에 대해 전적으로 예견되는 것은 아니다: 효능제, 부분 효능제, 역효능제 및 길항제는 결합을 억제시킬 수 있다. 베타-카르볼린 구조가 측정될 경우, 많은 동족체의 합성이 가능하며, 이러한 화합물은 작용적으로 시험하는 것이 가능하다. 베타-카르볼린이 디아제팜의 활동을 작용적으로 길항시킬 수 있다는 것이 곧 인지되었다[참고 문헌: Tenen & Hirsch. 1980. *Nature* 288: 609-10]. 이러한 길항에 더하여, 베타-카르볼린은 벤조디아제핀의 고유 특성과 반대되는 이들 자신의 고유 특성을 갖는다; 이들은 역 효능제로 공지되어 있다.

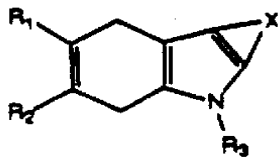
또한, 벤조디아제핀 수용체의 많은 다른 특이적 길항제는 이들의 능력에 입각하여 발달되어, 벤조디아제핀의 결합을 억제시켰다. 가장 정통한 이러한 화합물로는 이미다졸디아제핀이 있다[참고 문헌: Hunkeler et al., 1981, *Nature* 290: 514-516]. 이러한 화합물은 벤조디아제핀 및 베타-카르볼린 결합의 높은 친화도를 갖는 경쟁적인 억제제이다. 단독으로 이것은 동물 및 사람에서 적은 고유의 약학적 활성을 갖는다[참고 문헌: Hunkeler et al., 1981, *Nature* 290: 514-16; Darragh et al., 1983, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 569-70]. 이들 화합물의 방사선 처리된 형태가 연구될 경우[참고 문헌: Mohler & Richards, 1981, *Nature* 294: 763-65], 이러한 화합물이 동일한 수의 벤조디아제핀 및 베타-카르볼린으로서의 부위와 상호작용하며, 이러한 화합물의 상호작용은 완전히 경쟁적임을 입증되었다. 이러한 화합물은 GABA 수용체에 결합시키기 위한 선택적 리간드이며, 그 이유는 상기 화합물이 수용체 하위 타입 특이성을 가지지 않으며, 수용체 각각의 상태를 측정하기 때문이다.

상기와 유사한 화합물의 아주 다양한 화합물의 상호작용의 연구는 이러한 화합물의 분류를 유도하였다. 현재, 벤조디아제핀과 유사한 활성을 갖는 이러한 화합물은 효능제로서 불린다. 벤조디아제핀에 반대되는 활성을 갖는 화합물은 역 효능제로 불리며, 활성 형태의 둘 모두를 차단하는 화합물은 길항제로서 언급되었다. 이러한 분류가 발달되어, 아주 다양한 화합물이 약학적 효능 범위를 유도할 수 있다는 사실을 강조하며, 화합물이 동일한 수용체에서 상호작용 하여 반대 효능을 유도할 수 있음을 나타내며, 고유의 효능을 갖는 베타-카르볼린 및 길항제가 동일하지 않음을 나타내었다.

벤조디아제핀 수용체와 상호작용하는 화합물의 약학적 및 작용 특성에 대한 생화학적 시험은 GABA 시스템과의 상호작용을 강조하기 위해 계속된다. GABA로 인한 벤조디아제핀의 친화도 증가를 나타내는 벤조디아제핀과 반대로[참고 문헌: Tallman et al., 1978, *Nature* 274:383-85, Tallman et al., 1980. *Science* 207: 274-81], 길항제 특성을 갖는 화합물은 적은 GABA 이동(즉, GABA로 인한 수용체 친화도의 변화)을 나타내며[참고 문헌: Mohler & Richard 1981, *Nature* 294: 763-65], 역 효능제는 실제로 GABA로 인한 친화도 감소를 나타낸다[참고 문헌: Braestrup & Nielson 1981, *Nature* 194: 472-474]. 따라서, GABA 이동은 일반적으로 화합물의 기대되는 작용 특성을 예측한다.

다양한 화합물이 벤조디아제핀 효능제 및 길항제로서 제조되었다. 예를 들어, 미국 특허 제 3,455,943호, 제 4,435,403 호, 제 4,596,808 호, 제 4,623,649 호 및 제 4,719,210 호, 독일 특허 제 DE 3,246,932 호 및 문헌(Liebigs Ann. Chem. 1986, 1749)에는 분류된 벤조디아제핀 효능제 및 길항제 및 관련된 항진정제 및 중추신경계 활성 화합물이 기재되어 있다.

미국 특허 제 3,455,943 호에는 하기 화학식의 화합물 및 이의 비독성 산 부가 염이 기재되어 있다:



상기 식에서,

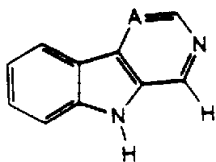
R<sub>1</sub>은 수소 및 저급 알콕시로 구성된 기이며;

R<sub>2</sub>는 수소 및 저급 알콕시로 구성된 기이며;

R<sub>3</sub>는 수소 및 저급 알킬로 구성된 기이고,

X는 저급 알킬, 저급 알킬 및 저급 알킬 로 구성된 군으로부터 선택된 2가 라디칼이다.

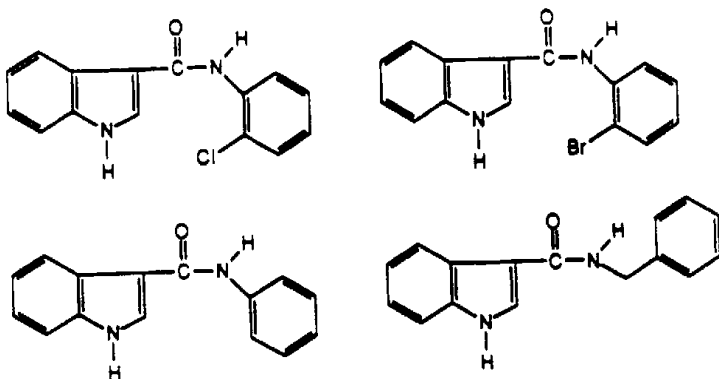
미국 특허 제 4,435,403 호 및 독일 특허 제 DE 3,246,932 호와 같은 다른 참고 문헌에는 하기 분자 구조 골격을 함유하는 화합물이 기재되어 있다:



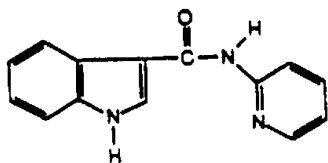
상기 식에서,

A는 탄소 또는 질소이다.

다양한 인돌-3-카르복사미드가 종래 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[J. Org. Chem., 42: 1883-1885(1977)]에는 하기 화학식의 화합물이 기재되어 있다:



하기 화합물은 문헌[J. Heterocycli Chem., 14: 519-520(1997)]에 기재되어 있다.



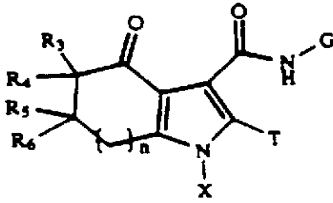
이러한 인돌-3-카르복사미드는 인돌 고리의 4 위치에서 옥시 치환체를 포함하지 않는다.

발명의 요약

본 발명은 GABA 결합 부위 즉, 벤조디아제핀 수용체와 상호작용하는 신규한 하기 화학식 (1)의 화합물을 제공한다.

본 발명은 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 불안증, 수면증 및 급발작, 벤조디아제핀 약물의 과다복용증의 진단 및 치료에 유용하고, 기억력 향상에 유용한 화합물을 제공한다. 따라서, 본 발명의 광범위한 구체에는 하기 화학식 (1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 비독성 염에 관한 것이다:

### 화학식 1



상기 식에서,



G는  을 나타내며,

Q는 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이며, 이들 모두는 히드록시 또는 할로겐으로 치환 또는 이치환될 수 있으며;

T는 할로겐, 수소, 히드록실, 아미노 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알콕시이며;

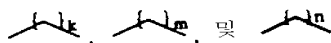
W는 산소, 질소, 황 또는 CR<sub>6</sub>이며;

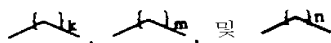
R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬이거나, R<sub>7</sub>-R<sub>8</sub>로서 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하며;

X는 수소, 히드록실 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬이며;

Z는 히드록시, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알콕시, 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬 알콕시, 아미노, 모노 또는 디알킬아미노(여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬이거나 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬임), 또는 NR<sub>9</sub>COR<sub>10</sub>(여기에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬이거나 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬임)이거나;

Z는 임의적으로 W를 통하여 Q에 연결되어, 1 내지 6원 고리를 형성하며;



 은 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬로 임의적으로 치환된 탄소 사슬을 나타내며(여기에서, k는 0, 1, 2 또는 3이며; m은 0, 1, 2 또는 3이고; n은 0, 1, 2 또는 3임);

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 동일하거나 상이하며, 수소, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬, -COR<sub>11</sub> 또는 -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>(여기에서, R<sub>11</sub>은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬임), 또는 CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>(여기에서, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 수소, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬, 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬, 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 N-알킬 피페라지닐인 헤테로고리기를 형성함)로부터 선택되거나;

R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>은 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하거나;

R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>은 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하며; 여기에서, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 또는 R<sub>6</sub> 치환체 또는 이들의 일부를 형성하는 각각의 알킬기는 독립적으로 히드록시, 또는 모노 또는 디알킬아미노로 치환될 수 있으며, 상기 디알킬아미노서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 직쇄 또는 측쇄의 시클로알킬이다.

이러한 화합물은 GABA 뇌 수용체에 대한 매우 선택적인 효능제, 길항제 또는 역 효능제, 또는 GABA 뇌 수용체에 대한 효능제, 길항제 또는 역 효능제의 프러드러그이다. 한편으로, 본 발명의 화합물이 GABA 뇌 수용체와 모두 상호작용할 경우, 이들은 동일한 생리학적 활성을 나타내지 않는다. 따라서, 이러한 화합물은 불안증, 수면증 및 급발작, 벤조디아제핀 약물의 과다복용을 진단하거나 치료하며, 기억력 향상에 유용하다. 예를 들어, 이러한 화합물은 벤조디아제핀형 약물을 벤조디아제핀 수용체와 경쟁적으로 결합하여 벤조디아제핀형 약물의 과다복용을 치료하는 데 사용될 수 있다.

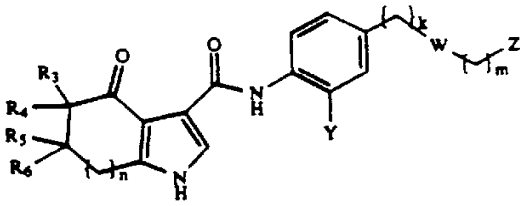
### 발명의 상세한 설명

본 발명에 포함되는 신규한 화합물은 상기에 언급된 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

되는 비독성 염으로 설명되어질 수 있다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물을 포함한다:

### 화학식 II



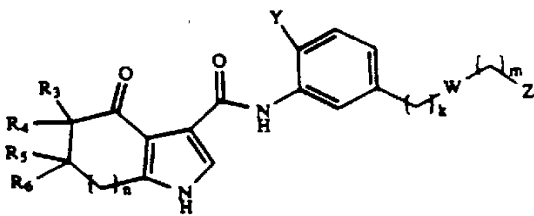
상기 식에서,

Y는 수소, 할로겐 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (III)의 화합물을 포함한다:

### 화학식 III



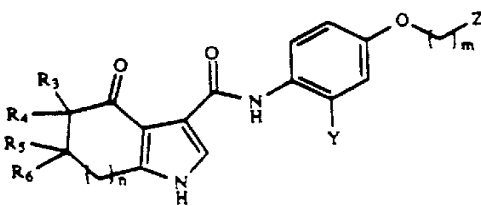
상기 식에서,

Y는 수소, 할로겐 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (IV)의 화합물을 포함한다:

### 화학식 IV

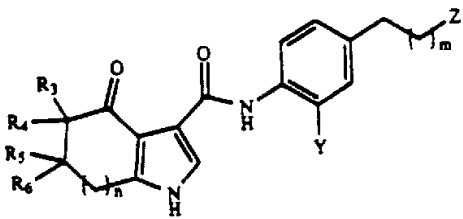


상기 식에서,

Y는 수소, 할로겐 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (V)의 화합물을 포함한다:

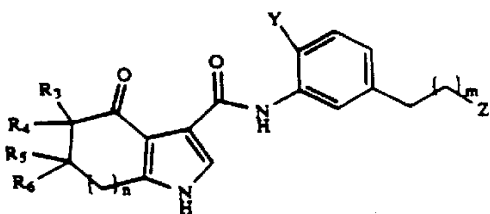
**화학식 V**

상기 식에서,

Y는 수소, 할로겐 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (VI)의 화합물을 포함한다:

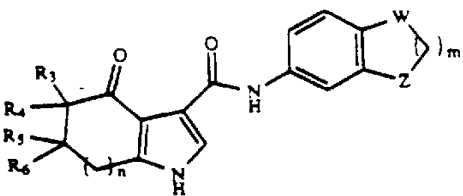
**화학식 VI**

상기 식에서,

Y는 수소, 할로겐 또는 히드록시이며;

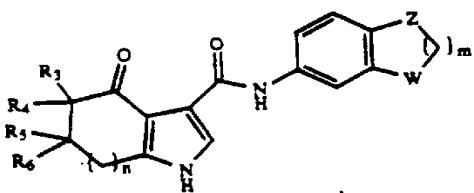
W, Y, Z, k, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (VII)의 화합물을 포함한다:

**화학식 VII**

상기 식에서, W, Z, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

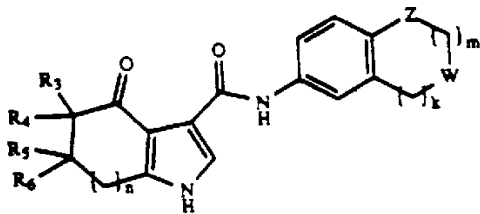
본 발명은 또한 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 포함한다:

**화학식 VIII**

상기 식에서, W, Z, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (IX)의 화합물을 포함한다:

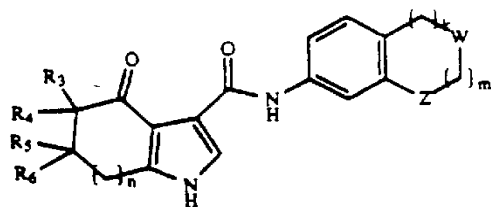
**화학식 IX**



상기 식에서, W, Z, m, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

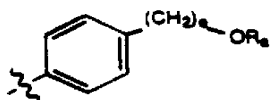
본 발명은 또한 하기 화학식 (X)의 화합물을 포함한다:

**화학식 X**



본 발명의 바람직한 G 치환체는 하기 화학식 (A)를 포함한다:

**화학식 A**



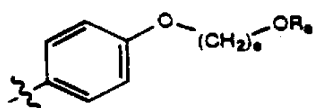
상기 식에서,

R<sub>a</sub>는 수소 또는 알킬을 나타내며, 여기에서, 알킬은 임의적으로 할로겐화되며, e는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (A)의 더욱 바람직한 G 치환체는 e가 1, 2 또는 3이며, R<sub>a</sub>는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이다. 화학식 (A)의 특히 바람직한 G 치환체는 e가 1, 2 또는 3이며, R<sub>a</sub>는 수소 또는 메틸이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (B)가 있다:

**화학식 B**



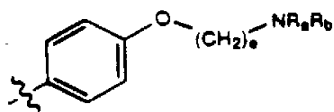
상기 식에서, R<sub>a</sub>는 수소 또는 임의적으로 할로겐화된 알킬이며, e는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (B)의 더욱 바람직한 G 치환체로는 e가 1, 2 또는 3이며; R<sub>a</sub>는 수소, 메틸 또는 에틸인

치환체이다. 화학식 (B)의 특히 바람직한 G 치환체로는 e가 1 또는 2이며, R<sub>a</sub>는 수소 또는 메틸인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (C)가 있다:

#### 화학식 C

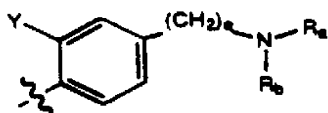


상기 식에서, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 또는 알킬이며; e는 2 내지 3의 정수이다.

화학식 (C)의 더욱 바람직한 G 치환체는 R<sub>a</sub>가 수소, 메틸 또는 에틸이며; R<sub>b</sub>가 수소인 치환체를 포함한다. 화학식 (C)의 특히 바람직한 G 치환체는 e가 2이며; R<sub>a</sub>는 수소 또는 메틸이고; R<sub>b</sub>는 수소인 치환체를 포함한다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (D)가 있다:

#### 화학식 D



상기 식에서,

R<sub>a</sub>는 수소, 알킬 또는 C<sub>3-7</sub>시클로알킬이며;

R<sub>b</sub>는 수소, 알킬 또는 아실이며;

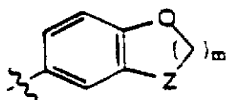
Y는 수소 또는 할로겐이고;

e는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (D)의 더욱 바람직한 G 치환체로는 Y가 수소 또는 플루오린이며; e는 1 또는 2인 치환체가 있다. 화학식 (D)의 특히 바람직한 G 치환체로는 Y가 수소 또는 플루오린이며; e는 1 또는 2이며; R<sub>a</sub>는 수소, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 시클로프로필이고; R<sub>b</sub>는 수소, 메틸 또는 아실인 치환체가 있다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (E)가 있다:

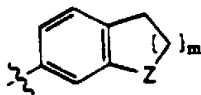
#### 화학식 E



상기 식에서, Z는 산소, 질소 또는 메틸렌이며, m은 1 또는 2이다.

화학식 (E)의 특히 바람직한 G 치환체는 Z가 산소이며, m은 1 또는 2인 치환체가 있다. 화학식 (E)의 특히 바람직한 또 다른 G 치환체로는 Z가 질소이며, m이 1 또는 2인 치환체가 있다.

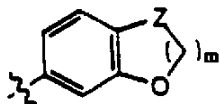
또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (F)가 있다:

**화학식 F**

상기 식에서, Z는 산소 또는 질소이며; m은 1 또는 2이다.

화학식 (F)의 특히 바람직한 G 치환체로는 Z가 질소이며, m이 1 또는 2인 치환체가 있다.

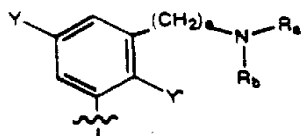
또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (H)가 있다:

**화학식 H**

상기 식에서, Z는 산소, 질소 또는 메틸렌이며, m은 1 또는 2이다.

화학식 (H)의 특히 바람직한 G 치환체로는 Z가 질소이며, m이 1 또는 2인 치환체가 있다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (J)가 있다:

**화학식 J**

상기 식에서,

$R_a$ 는 수소, 알킬 또는  $C_{3-7}$ 시클로알킬이며;

$R_b$ 는 수소, 알킬 또는 아실이며;

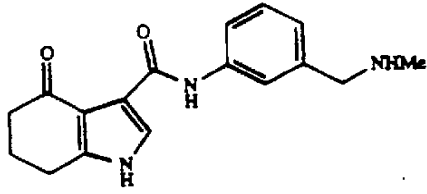
Y 및 Y'는 독립적으로 수소 또는 할로겐이고;

e는 1 내지 3의 정수이다.

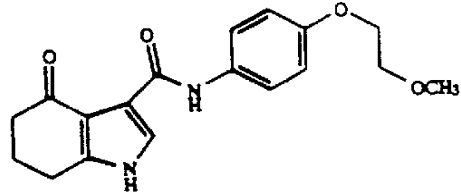
화학식 (J)의 더욱 바람직한 G 치환체로는 Y 및 Y'는 독립적으로 수소 또는 플루오린이며; e는 1 또는 2인 치환체가 있다. 화학식 (J)의 특히 바람직한 G 치환체로는 Y'가 독립적으로 수소 또는 플루오린이며; e는 1 또는 2이며;  $R_a$ 는 수소,  $C_{1-3}$ 알킬 또는 시클로프로필이고;  $R_b$ 는 수소, 메틸 또는 아실인 치환체가 있다.

본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 (1)에 기재되어 있다.

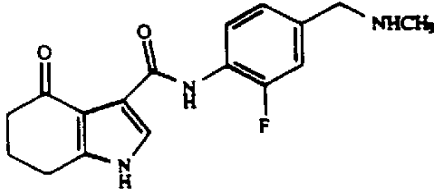
## [표 1]



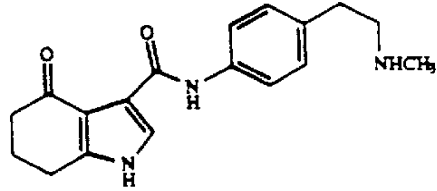
화합물 1



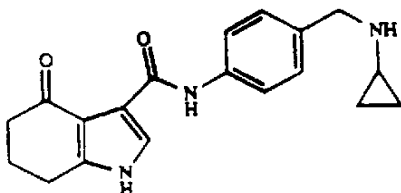
화합물 2



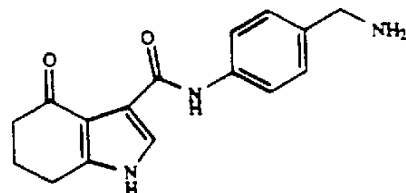
화합물 3



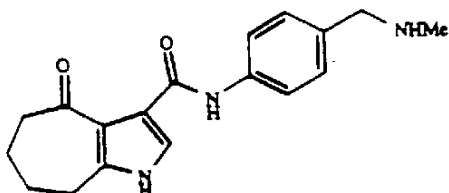
화합물 4



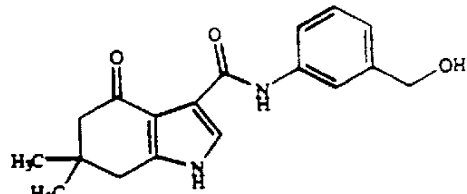
화합물 5



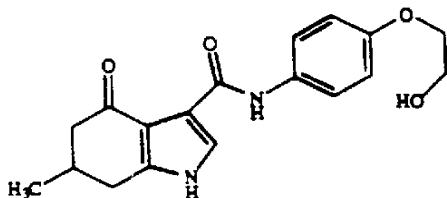
화합물 6



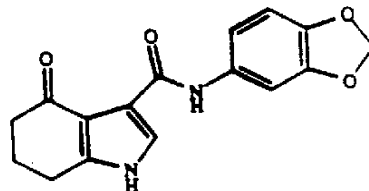
화합물 7



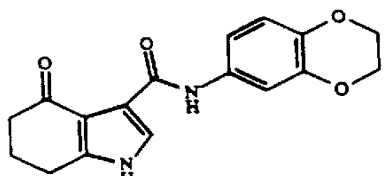
화합물 8



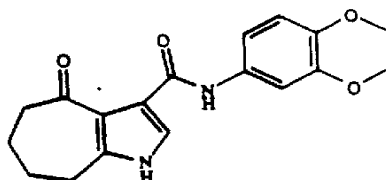
화합물 9



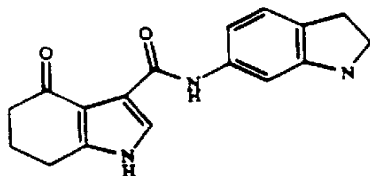
화합물 10



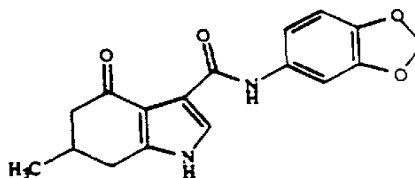
화합물 11



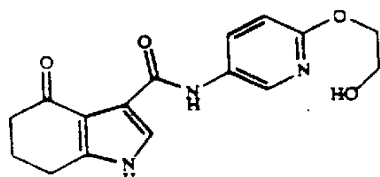
화합물 12



화합물 13

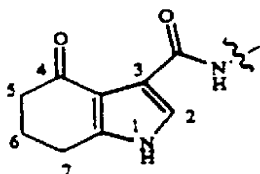


화합물 14



화합물 15

하기 numbering 시스템을 이용하여, 본 발명의 화합물의 피롤 고리 부분에서의 위치를 확인하였다:



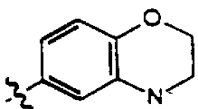
화학식 (1)의 화합물을 포함하는 본 발명의 대표적인 화합물은 표 (1)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만 여기에 제한된 것은 아니다. 비독성의 약제학적으로 허용되는 염은 염화수소산, 인산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 요오드화수소산, 아세트산과 같은 알칼리, n이 0 내지 4인  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  및 그 밖의 산의 염을 포함한다. 당업자는 아주 다양한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부가 염을 인지할 수 있을 것이다.

화학식 (1)의 화합물을 포함하는 본 발명의 대표적인 화합물은 표 (1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만, 여기에 제한된 것은 아니다. 또한, 본 발명은 화학식 (1)의 화합물의 아실화된 프로드러그를 또한 포함한다. 당업자는 화학식 (1)을 포함하는 화합물의 약제학적으로 허용되는 비독성 부가 염 및 아실화된 프로드러그를 제조하는 데 이용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 수 있을 것이다.

본원에 사용된 용어 '알킬' 또는 '저급 알킬'은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이차부틸, 3차부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸과 같은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 알킬기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 '알콕시' 또는 '저급 알콕시'는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이차부톡시, 삼차부톡시, 펜톡시, 2-펜틸, 이소펜톡시, 네오펀톡시, 헥소시, 2-헥소시 및 3-메틸펜톡시와 같은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 알콕시기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 '벤즈옥사진-6-일기'는 하기 화학식의 부분을 의미한다:



벤즈옥사진-6-일기를 묘사하였다.

본원에 사용된 용어 '할로겐'은 플루오린, 브롬, 염소 및 요오드를 의미한다.

본원에 사용된 용어 '2-히드록시에톡시'는  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 의 기를 의미한다.



본원에 사용된 용어 'N-알킬피페라진'은 (여기에서, R은 상기에 정의된 바와 같이 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬임)의 라디칼을 의미한다.

본 발명의 화합물의 약제학적 유용성을 하기의 GABA 수용체 결합 활성 분석에 의해 나타내었다.

분석은 토마스 및 텔먼(Thomas and Tallman)의 문헌[J. Bio. Chem 156:9838-9842, J.Neurosci. 3:433-440, 1983]에 설명된 바와 같이 수행하였다. 쥐 외피 조직을 절개하고, 25 부피(w/v)의 0.05M 트리스 HCl 완충제(4°C에서 pH 7.4)로 균질화시켰다. 조직 균질화 액을 20초 동안 20,000 x g로 냉각(4°C)하에서 원심분리하였다. 상청액을 따르고, 펠렛을 동부피의 완충제로 재균질화시키고, 20,000 x g로 다시 원심분리하였다. 상청액을 따르고, 펠렛을 -20°C에서 방사 결빙시켰다. 그 후, 펠렛을 해빙시키고, 25 부피(처음의 wt/vol)의 완충제로 재균질화시키고, 상기 과정을 두 번 반복하였다. 상기 펠렛을 최종적으로 50 부피(0.05 M 트리스 HCl 완충제(40°C에서 pH 7.4)의 w/vol)에 재현탁시켰다.

인큐베이션은 100ml의 조직 균질화 액, 100ml의 방사리간드 0.5nM(H-R015-1788 [<sup>3</sup>H-플루만제닐] 특정 활성 80 Ci/mmol), 약물 또는 저지물, 및 총 부피를 500ml로 맞추기 위한 완충제를 함유한다. 4°C에서 30 분 동안 인큐베이션을 수행하고, GFB 여과기를 통해 신속하게 여과하여, 유리 및 결합 리간드를 분리하였다. 필터를 금방 제조된 0.05M 트리스 HCl 완충제(4°C에서 pH 7.4)로 두 번 세척하고, 액체성 신틸레이션계수로 계수하였다. 1.0mM 디아제판을 일부 튜브에 첨가하여, 비특이적 결합을 측정하였다. 데이터를 세 번 측정하여 모으고, 총 특이적 결합의 평균 및 억제 %를 계산하였다. 총 특이적 결합 = 총 비특이적 결합. 어떤 경우에는, 비표지된 약물의 양을 변화시키고, 결합의 총 이동 곡선을 수행시켰다. 데이터를 Ki's로 전환시켰다; 본 발명의 화합물에 대한 결과를 표 (2)에 기재하였다.

[표 2]

화합물 번호	Ki(nM)
1	90
2	29
3	49
4	0.24
5	9
6	9
7	30
8	27
9	1.3
10	37
11	7
12	5
13	24
14	3
15	12

화학식 (1)의 화합물을 통상적인 약제학적으로 허용되는 비독성 담체, 보조약 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로 흡입 또는 분무에 의한 경구적, 국부적, 비경구적 또는 직장내로 투여하였다. 본원에 사용된 비경구적이라는 용어는 피하내 주사, 정맥내, 근내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 또한, 화학식 (1)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 하나 이상의 화학식 (1)의 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비독성 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조약 및 필요에 따라 다른 활성 성분과 조합되어 존재할 수 있다. 화학식 (1)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 소정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르와 같은 경구 사용에 적합한 형태로 존재할 수 있다.

경구적으로 사용하기 위한 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 대한 당해분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 먹기 쉬운 제조물을 제공하기 위해 감미제, 향신제, 착색제 및 방부제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 비독성 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제로는 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립제 및 붕해제; 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아리비아고무와 같은 결합제; 및 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석과 같은 윤활제가 있다. 상기 정제는 비피복되거나, 공지된 기술로 피복되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜,

장기간에 걸쳐 일관된 활동을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리틸 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 같은 불활성 고형 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성 성분이 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 물 또는 오일 매체와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제를 갖는 혼합물중의 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어, 소동 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아라비아고무와 같은 현탁제이며; 분산제 또는 습윤제는 레시틴과 같은 천연 인지질, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은 지방산을 갖는 알킬렌 산화물의 축합 생성물, 헥사데카에틸렌옥시세탄올과 같은 장쇄의 지방족 알코올을 갖는 에틸렌 산화물의 축합 생성물, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트와 같은 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 일부 에스테르를 갖는 에틸렌 산화물의 축합 생성물, 또는 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 일부 에스테르를 갖는 에틸렌 산화물의 축합 생성물일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 1종 이상의 방부제, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 방향제, 및 자당 또는 사카린과 같은 1종 이상의 감미제를 함유할 수 있다.

오일 현탁액은 예를 들어, 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유와 같은 식물성 오일, 액체 파라핀과 같은 광물성 오일중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 상기 오일 현탁액은 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 농축제를 함유할 수 있다. 상기에 언급된 감미제 및 방향제를 첨가하여, 먹기 쉬운 경구 제조물을 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 산화방지제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

물을 첨가함으로써 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 1종 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기에 언급된 것으로 예를 들었다. 감미제, 향신제 또는 착색제와 같은 부가적 부형제는 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태로 존재할 수 있다. 오일 상은 예를 들어, 올리브유 또는 아라키스유와 같은 식물성 오일, 액체 파라핀과 같은 광물성 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 예를 들어, 아라비아고무 또는 트래거캔스 고무와 같은 천연 고무, 예를 들어, 대두, 레시틴 및 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 일부 에스테르와 같은 천연 인지질, 소르비탄 모노올레이트와 같은 무수물, 및 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 에틸렌 산화물을 갖는 상기 일부 에스테르의 농축 생성물일 수 있다. 또한, 에멀션은 감미제 및 향신제를 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 자당과 같은 감미제로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 진통제, 방부제, 향신제 및 착색제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 무균의 주입가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기에 언급된 이러한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 상기 무균의 주입 가능한 제조물은 또한 예를 들어, 1,3-부탄디올 용액과 같은 비경구적으로 허용되는 비독성의 희석제 또는 용매중의 무균의 주입 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매중에는 물, 링거 용액 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 무균되고 고정된 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완만하게 고정된 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산 발견물과 같은 지방산은 주입 가능한 제조물로 이용된다.

화학식 (1)의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위해 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물을 약물과 실온에서는 고체이지만, 직장내 온도에서는 액체가 되는 적합한 비독성 부형제와 혼합시킴으로써 제조하며, 직장내에서 용해되어 약물을 방출시킬 수 있다. 이러한 물질로는 코코아버터 및 포리에틸렌 글리콜이 있다.

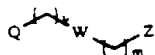
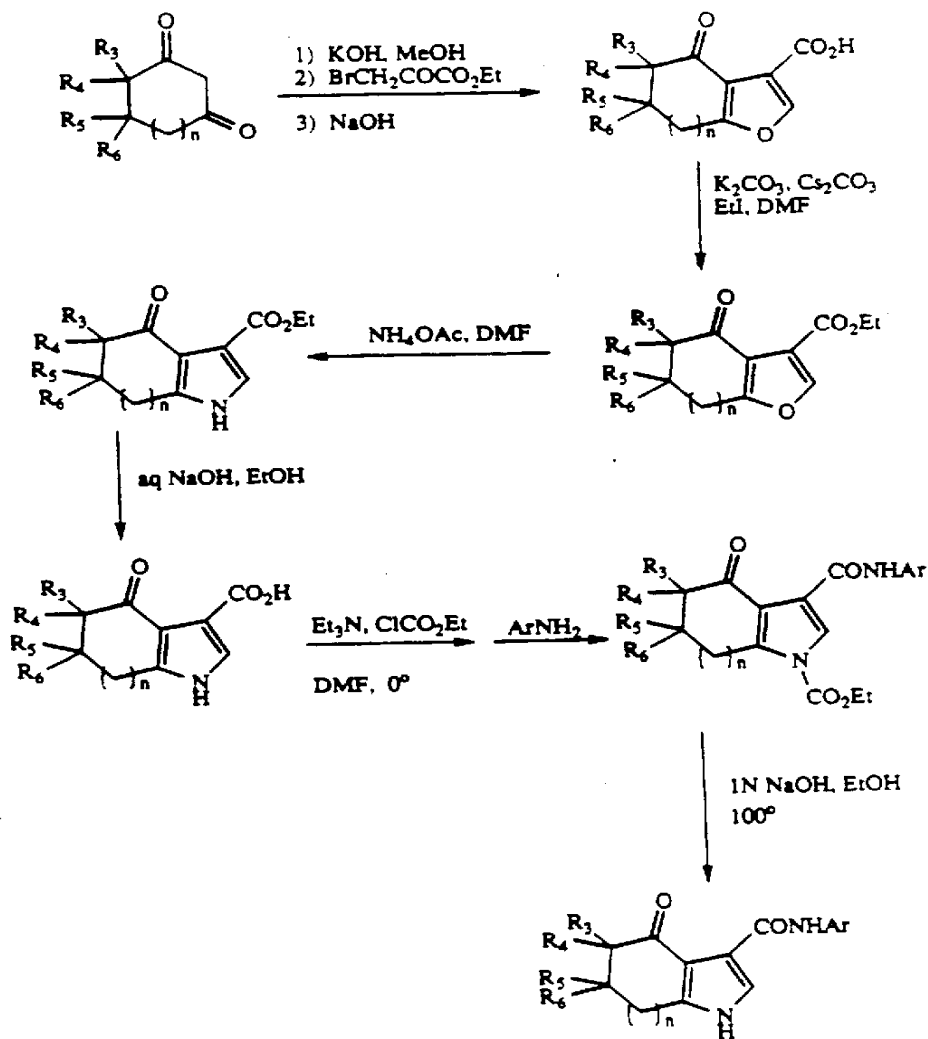
화학식 (1)의 화합물을 무균 매질에서 비경구적으로 투여할 수 있다. 비히클 및 사용된 농도에 따른 약물은 비히클중에 현탁되거나 용해된다. 이roup는, 국부 마취제로서의 좌약, 방부제 및 완충제가 비히클중에 용해될 수 있다.

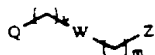
하루에 체중 1kg 당 약 0.1 내지 약 140mg의 순차적인 용량 수준이 상기에 나태낸 조건(하루에 환자당 약 0.5mg 내지 7g)의 치료에 유용하다. 담체 물질과 배합되어, 단일 용량 형태를 형성하기 위한 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 투여의 특정 방식에 따라 다양해 질 수 있다. 용량 단위 형태는 일반적으로 약 1 내지 500mg의 활성 성분을 함유한다.

그러나, 일부 특정 환자를 위한 특정 용량 수준은 사용되는 특이적 화합물의 활성, 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 규정식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 비율, 약물 조합, 및 치료하기 위한 특정 질환의 중증 정도를 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다.

본 발명의 화합물 제조의 실례는 하기 반응식 (1)에 기록되어 있다.

## 반응식 1

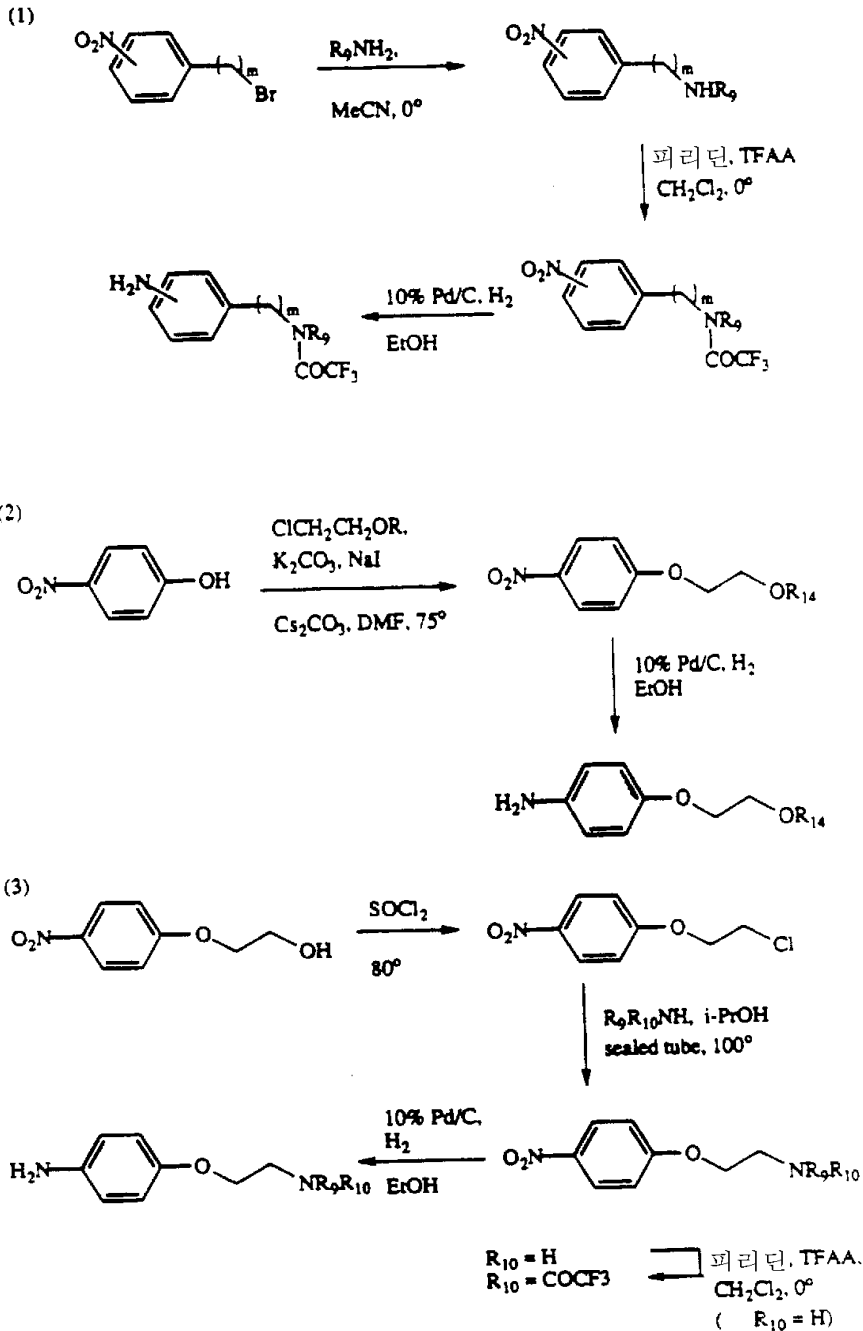


상기 식에서, Ar은 이며, 여기에서 Q, W, k, m, n, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 상기에 정의된 바와 같다.

당업자는 시작 물질이 변할 수 있으며, 추가적인 단계가 이용되어, 하기 실시예에 의해 입증된 것으로서의 본 발명에 포함되는 화합물이 제조될 수 있음을 인지할 것이다.

어떤 경우에는, 특정 활성 작용의 보호는 상기 치환의 일부를 달성해야 한다. 일반적으로, 이러한 보호기에 대한 필요성, 부착에 필요한 조건 및 이러한 기의 제거는 유기 합성 분야의 업자에게 명백히 이해될 것이다. 다양하게 보호된 아닐린 유도체 제조의 대표적인 예는 하기 반응식 (II)(1), (2) 및 (3)에 도시되어 있다.

## 반응식 II



본 출원에 기재된 특허를 포함한 모든 논문 및 문헌들 전체는 본원에 참조문헌으로 인용되었다.

당업자는 본 발명의 변형이 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않음을 인지할 것이다. 본 발명은 본원에 설명된 특정 방법 또는 조성물의 범위 또는 본 발명을 제한 하지 않는 하기 실시예에 의해 추가로 설명되었다.

## 실시예

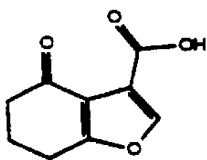
## 실시예 1

## 출발 물질 및 중간체의 제조

출발 물질 및 다양한 중간체는 시중의 공급원으로부터 획득하거나, 시중에서 구입 가능한 유기 화합물로부터 제조하거나, 잘 공지된 합성 방법으로 제조될 수 있다.

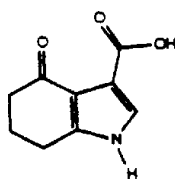
본 발명의 중간 물질을 제조하기 위한 방법의 대표적인 예는 하기와 같다.

## 1. 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산



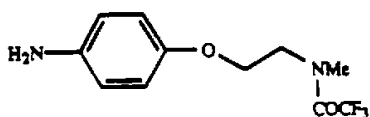
4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산을 하기 방법에 따라 제조하였다. 수산화나트륨(345g, 6.15mol)을 메틸 알코올(1.2L)중에 용해시키고, 아이스 중탕기에서 냉각시켰다. 완만한 열로 용해된 메틸 알코올(1.2L)중의 시클로헥산디온(714g, 6.15mol)의 용액을 냉각되고 교반된 KOH 용액에 2시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 그 후, 메틸 알코올(1.5L)중의 에틸 브로모피루베이트(1200g, 6.15mol) 용액을 3시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 중탕기를 걸쳐서 혼합시키고, 물(984mL)중의 수산화나트륨(492g, 12.4mmol) 용액을 2.5시간에 걸쳐 한 방울씩 첨가하였다. 15.5시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 상기 반응 혼합물을 500g의 얼음을 첨가한 아이스 중탕기에서 냉각시키고, 진한 염산(약 1L)으로 생성 혼합물을 pH1로 산성화시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 1L의 얼음을 첨가하고, 침전물을 여과시키고, 냉각수(3 x 200mL)로 두 번 세척하고, 75°C의 진공하에서 건조시켜, 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(560g)(m.p. 137 내지 138°C)을 제공하였다.

## 2. 4-옥소-4,5,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트



N,N-디메틸포름아마이드(9.0L)중의 탄산칼륨(1.7kg, 10.65mol) 및 탄산세슘(100g, 0.32mol)을 요오드메탄(1250g, 8.01mol)에 첨가하고, 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(640g, 3.55mol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 여과시키고, 상기 고형물을 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물을 진공하에서 농축시켰다. 그 후, 물(2L)을 첨가한 후, 에틸 아세테이트(2 x 2L)로 추출하였다; 상기 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(642g)을 제공하였다. N,N-디메틸포름아마이드(320mL)중의 상기 에스테르(640g, 3.07mol) 및 암모늄 아세테이트(426g, 5.53mol)의 혼합물을 100°C로 2시간 동안 가열시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 냉각수(2.5L)를 첨가하고, 디클로로메탄(2 x 3L)으로 추출하였다; 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트(357g)을 제공하였다. 에틸 알코올(250mL)중의 상기 에스테르(170g, 0.82mol)와 물(1L)중의 수산화나트륨(165g, 4.1mol) 용액의 혼합물을 1시간 동안 환류 가열시키고, 아이스 중탕기에 냉각시켰다. 진한 염산(350mL)을 한 방울씩 첨가하고, 여과시켜 침전물을 모으고, 냉각수(3 x)로 세척하고, 75°C의 진공하에 건조시켜, 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트(125g)(m.p. 269 내지 270°C)를 제공하였다.

## 3. 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)아닐린



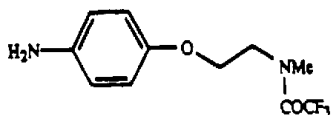
0°C에서 아세트니트릴(60mL)중의 p-니트로벤질브로마이드(5.40g, 25mmol) 용액을 교반된 아세트니트릴(50mL)중의 메틸아민(65mL, 40 중량%, 0.75mol) 수용액에 한 방울씩 첨가하였다. 15분 동안 더 교반시킨 후, 상기 용액을 염수에 따르고, 디클로로메탄으로 2번 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-(메틸아미노메틸)니트로벤젠(4.04g)을 제공하였다.

0°C에서 디클로로메탄(10mL)중의 트리플루오로아세트 무수물(4.46mL, 31.6mmol) 용액을 디클로로메탄(25mL)중의 교반된 4-(메틸아미노메틸)니트로벤젠(4.04g, 24.3mmol) 및 피리딘(2.16mL, 26.7mmol) 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 30분 동안 더 교반시킨 후, 상기 용액을 수성 3.6N 염산에 따르고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)]니트로벤젠(6.55g)을 제공하였다.

조 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)]니트로벤젠(6.55g)을 에틸 알코올(75mL)중에 용해시키고, 파르병(Parr bottle)중의 10% Pd/C(655mg)에 첨가하고, 4시간 동안 수소(50 PSI) 하에 진탕시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공하에 농축시켜 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)아닐린(5.75g)을 제공하였다.

3-아미노알킬아닐린을 상기 반응식 (II)의 부분 (1)의 과정에 따라 유사한 형태로 제조하였다.

## 4. 4-아미노-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠



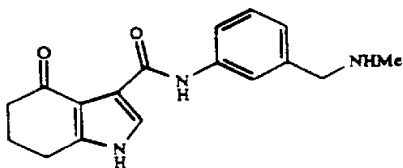
N,N-디메틸포름아마이드(10mL)중의 p-니트로페놀(1.39g, 10mmol), 2-클로로에톡시트리메틸실란(3.2mL, 20mmol), 탄산칼륨(4.15g, 30mmol), 탄산세슘(163mg, 0.5mmol) 및 요오드화나트륨(149mg, 1mmol)의 혼합물을 75°C에서 19.5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 여과시켰다. 상기 여과물을 포화된 중탄산나트륨 수용액으로 세척한 후, 물로 2번 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시키고, 실리카 겔(1:1 에틸 아세테이트/헥산)상에서 정제하여 4-니트로-(2-히드록시에톡시)벤젠(1.25g)을 제공하였다.

염화티오닐(10mL)중의 4-니트로-(2-히드록시에톡시)벤젠(1.13g, 6.2mmol)을 3 시간 동안 환류 가열시키고, 진공하에 농축시켰다. 냉각시킨 후, 중탄산나트륨 수용액으로 포화된 잔류물을 아이스 중탕기에 첨가하고, 침전물을 모으고, 물로 세척하고, 건조시켜, 4-니트로-(2-클로로에톡시)벤젠(909mg)을 제공하였다.

이소프로필 알코올(15mL)중의 4-니트로-(2-클로로에톡시)벤젠(781mg, 3.9mmol) 및 메틸아민(15mL, 40 중량%) 수용액을 100°C의 밀봉된 관에서 4 시간 동안 가열하였다. 아이스 중탕기에서 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 염수에 따르고, 디클로로메탄으로 2번 추출시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-니트로-(2-메틸아미노에톡시)벤젠(697mg)을 제공하였다.

트리플루오로아세트 무수물(0.72mL, 5.08mmol)을 디클로로메탄(5mL)중의 4-니트로-(2-메틸아미노에톡시)벤젠(766mg, 3.9mmol) 및 피리딘(0.35mL, 4.29mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 0°C에서 3.5 시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 1.2N 염산 수용액에 따르고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 차례로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 4-니트로-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠(1.06g)을 제공하였다. 상기 니트로 화합물을 파르 용기에서 에틸 알코올(18mL)중의 탄소상의 10% 팔라듐으로 수소(55PSI) 대기하에서 2.25 시간 동안 처리하여, 4-아미노-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠(709mg)을 제공하였다.

## 실시예 2



## (화합물 1)

에틸 클로로포르메이트(0.1mL, 1.1mmol)을 0°C에서 N,N-디메틸포름아마이드(5mL)중의 4-옥소-4,5,6,7,-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복실산(100mg, 0.6mmol) 및 트리메틸아민(0.15mL, 1.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 더 교반시킨 후, 3-(N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)알란(0.3g, 1.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반시킨 후, 포화된 염화암모늄 수용액에 따르고, 에틸 아세테이트로 2 번 추출하였다. 그 후, 배합된 유기 층을 염수, 2N 염산 수용액, 염수로 차례로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 15% 중탄산나트륨 수용액(5mL) 및 메틸 알코올(3mL)을 첨가하고, 3 시간 동안 환류 가열하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 상기 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7,-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(m.p. 130 내지 132°C)를 제공하였다.

## 실시예 3

하기 화합물을 실시예 1 내지 5에 설명된 방법에 따라 제조하였다:

- (a) N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 1): mp 130 내지 132°C.
- (b) N-[4-(히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 245 내지 247°C.
- (c) N-[4-(메톡시에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 2).
- (d) N-[4-(3-메틸아미노에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 233 내지 236°C(분해 온도).
- (e) N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 164 내지 165°C.
- (f) N-[4-(아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 6): mp > 200°C.
- (g) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 217 내지 219°C.

- (h) N-[2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 3): mp 186 내지 188°C.
- (i) N-[4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 204 내지 206°C.
- (j) N-[4-(에틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 194 내지 195°C.
- (k) N-[4-(이소프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 164 내지 166°C.
- (l) N-[4-(시클로프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 5): mp 171 내지 173°C.
- (m) N-[4-(디메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 216 내지 218°C.
- (n) N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 85 내지 90°C.
- (o) N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 4): mp 197 내지 200°C.
- (p) N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.
- (q) N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드 (화합물 7): mp 173 내지 175°C.
- (r) N-[4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 159 내지 161°C.
- (s) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 217 내지 219°C.
- (t) N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 260 내지 262°C.
- (u) N-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 9): mp 245 내지 247°C.
- (v) N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 172 내지 174°C.
- (w) N-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 268 내지 270°C.
- (x) N-[3-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 233 내지 235°C.
- (y) N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 245 내지 247°C.
- (z) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 230 내지 232°C.
- (aa) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 10): mp 248 내지 249°C.
- (bb) N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 11): mp 254 내지 256°C.
- (cc) N-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 216°C.
- (dd) N-(2,2-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.
- (ee) N-(2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 283 내지 286°C.
- (ff) N-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드 (화합물 13): mp 322 내지 323°C.
- (gg) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.
- (hh) N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 241 내지 243°C.
- (ii) N-(4H-1,3-벤조디옥신-7-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 251 내지 252°C.
- (jj) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드: mp 210 내지 212°C.

(kk) N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헵타[b]피롤-3-카르복사미드(화합물 12): mp 222 내지 223℃.

(ll) N-(2,2-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 155 내지 157℃.

(mm) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 297 내지 292℃.

(nn) N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 290 내지 292℃.

(oo) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 245 내지 246℃.

(pp) N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.

(qq) N-(4H-1,3-벤조디옥신-7-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 234 내지 236℃.

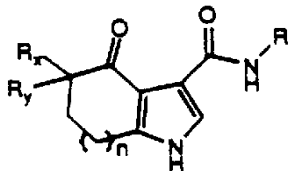
(rr) N-[(2-히드록시에톡시)피리드-5-일]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 15): mp 221 내지 223℃.

(ss) N-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조디옥사진-7-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.

실시예 4

본 발명의 다양한 화합물의 물에 대한 용해도를 측정하고 본 발명의 사상을 벗어난 화합물과 비교하였다. 평가된 상기 화합물은 하기 화학식 (II)에 포함된다:

(화학식 II)



	$R_x$	$R_y$	$n$	$R$
물에 대한 용해도 ( $\mu\text{g/ml}$ )				
23	H	H	1	
203	H	H	1	
143	H	H	2	
15	H	H	1	
1.0	H	H	1	
0.58	H	H	1	
0.34	H	H	1	
0.26	CH3	CH3	1	

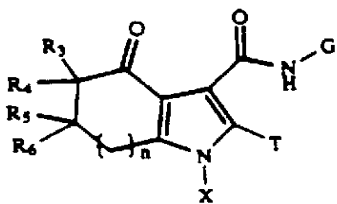
본 발명의 화합물 및 이를 제조하고 사용하는 방법 및 과정을 충분하고, 명백하고, 간결하고 정확한 용어로 설명하여, 당업자가 본 발명과 동일한 화합물을 제조하고 사용할 수 있게 하였다. 상기는 본 발명의 바람직한 구체예를 설명한 것이며, 이들의 변형은 청구항에 기재된 것으로서의 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않을 것이라는 것을 알 수 있다. 본 발명으로 여겨지는 목적 물질을 특별히 지적하고, 명백하게 청구하기 위해 하기 청구범위로 본 명세서를 마무리하겠다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

(화학식 1)



상기 식에서,



G는 을 나타내며,

Q는 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이며, 이들 모두는 히드록시 또는 할로겐으로 치환 또는 이치환될 수 있으며;

T는 할로겐, 수소, 히드록시, 아미노 또는 탄소수가 1 내지 6개인 알콕시이며;

W는 산소, 질소, 황 또는  $CR_7R_8$ 이며;

$R_7$  및  $R_8$ 은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 알킬을 나타내거나,  $R_7$ - $R_8$ 로서 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하며;

X는 수소, 히드록실 또는 알킬이며;

Z는 히드록시, 알콕시, 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬 알콕시, 아미노, 모노 또는 디알킬아미노(여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 3 내지 7개인 알킬 또는 시클로알킬임), 또는  $NR_9COR_{10}$ (여기에서,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 동일하거나 상이하며, 수소, 또는 탄소수가 3 내지 7개인 알킬 또는 시클로알킬임)이거나;

Z는 임의적으로 W를 통하여 Q에 연결되어, 1 내지 6원 고리를 형성하며;



은 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬로 임의적으로 치환된 탄소 사슬을 나타내며(여기에서, k는 0, 1, 2 또는 3이며; m은 0, 1, 2 또는 3이고; n은 0, 1, 2 또는 3임);

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬,  $-COR_{11}$  또는  $-CO_2R_{11}$ (여기에서,  $R_{11}$ 은 탄소수가 3 내지 7개인 알킬 또는 시클로알킬임), 또는  $CONR_{12}R_{13}$ (여기에서,  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬, 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나,  $NR_{12}R_{13}$ 은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 N-알킬 피페라지닐인 헤테로고리기를 형성함)로부터 선택되거나;

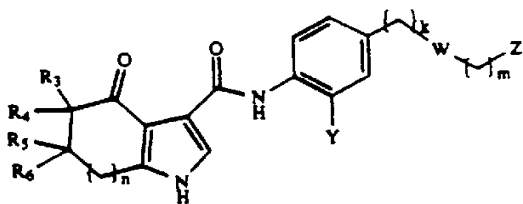
$R_3$ - $R_4$ 은 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하거나;

$R_5$ - $R_6$ 은 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 함께 형성하며; 여기에서,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  또는  $R_6$  치환체 또는 이들의 일부를 형성하는 각각의 알킬기는 독립적으로 히드록시, 또는 모노 또는 디알킬아미노로 치환될 수 있으며, 상기 디알킬아미노에서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 3 내지 7개인 알킬 또는 시클로알킬이다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 히드록시인 하기 화학식 (II)의 화합물:

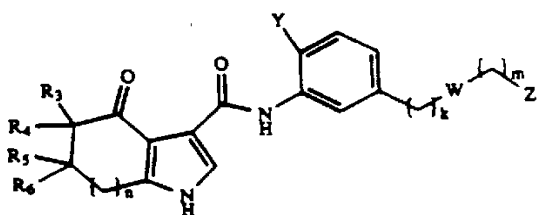
(화학식 II)



## 청구항 3

제 1 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 히드록시인 하기 화학식 (III)의 화합물:

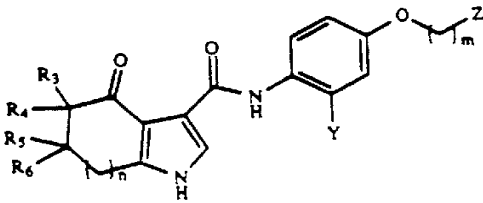
(화학식 III)



## 청구항 4

제 1 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 히드록시인 하기 화학식 (IV)의 화합물:

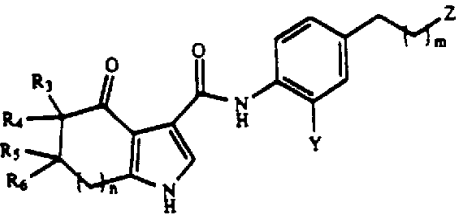
(화학식 IV)



청구항 5

제 1 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 히드록시인 하기 화학식 (V)의 화합물:

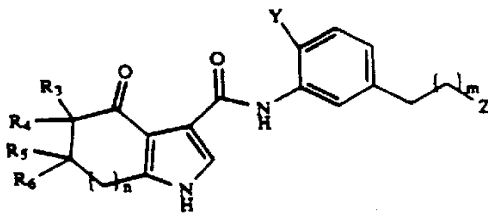
(화학식 V)



청구항 6

제 1 항에 있어서, Y가 수소, 할로겐 또는 히드록시인 하기 화학식(VI)의 화합물:

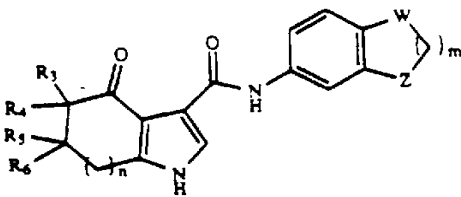
(화학식 VI)



청구항 7

제 1 항에 있어서, 하기 화학식(VII)의 화합물:

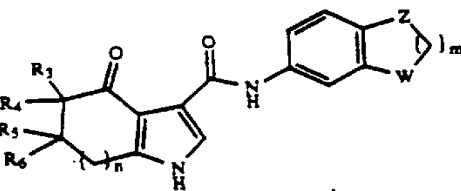
(화학식 VII)



청구항 8

하기 화학식(VIII)의 화합물:

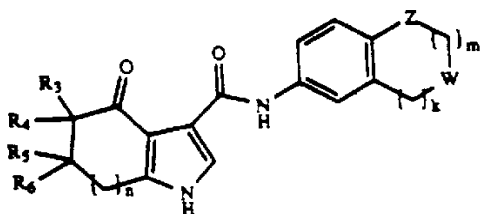
(화학식 VIII)



청구항 9

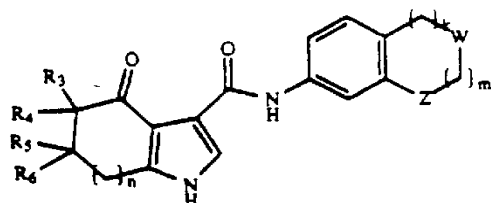
하기 화학식(IX)의 화합물:

(화학식 IX)



청구항 10

하기 화학식 (X)의 화합물:



청구항 11

제 1 항에 있어서 N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서 N-[4-(히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서 N-[4-(메톡시에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서 N-[4-(3-메틸아미노에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서 N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서 N-[4-(아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서 N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서 N-[2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서 N-[4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서 N-[4-(에틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서 N-[4-(이소프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 22**

제 1 항에 있어서 N-[4-(시클로프로필아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 23**

제 1 항에 있어서 N-[4-(디메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 24**

제 1 항에 있어서 N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 25**

제 1 항에 있어서 N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 26**

제 1 항에 있어서 N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 27**

제 1 항에 있어서 N-[3-(메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-1,4,5,6,7-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 28**

제 1 항에 있어서 N-{4-[N-아세틸-(메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 29**

제 1 항에 있어서 N-[4-(메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 30**

제 1 항에 있어서 N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 31**

제 1 항에 있어서 N-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 32**

제 1 항에 있어서 N-[3-(메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 33**

제 1 항에 있어서 N-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 34**

제 1 항에 있어서 N-[3-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 35**

제 1 항에 있어서 N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 36**

제 1 항에 있어서 N-[4-(메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 37**

제 1 항에 있어서 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 38**

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-2H-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 39

제 1 항에 있어서 N-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조옥사진-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 40

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 41

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 42

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 43

제 1 항에 있어서 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 44

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 45

제 1 항에 있어서 N-(4H-1,3-벤조디옥신-7-일)-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 46

제 1 항에 있어서 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 47

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 48

제 1 항에 있어서 N-(2,2-디메틸-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 49

제 1 항에 있어서 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 50

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 51

제 1 항에 있어서 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 52

제 1 항에 있어서 N-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 53

제 1 항에 있어서 N-(4H-1,3-벤조디옥신-7-일)-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

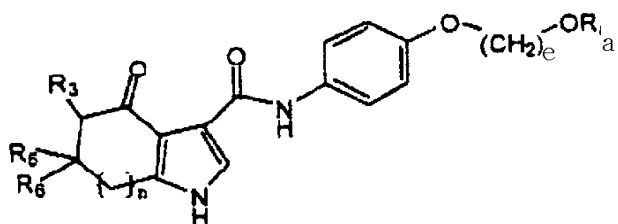
#### 청구항 54

제 1 항에 있어서 N-{(2-히드록시에톡시)피리드-5-일}-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카

르복사미드임을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 55**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

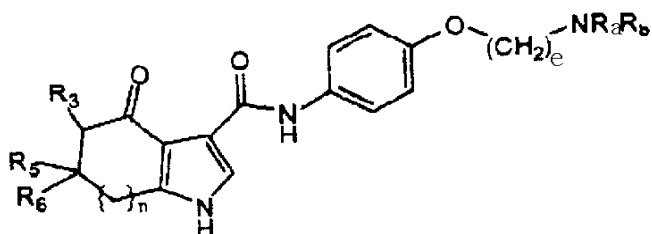
$R_3$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

$R_a$ 는 수소 또는 임의적으로 할로겐화된 알킬이고;

$e$ 는 1 내지 3의 정수이다.

**청구항 56**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

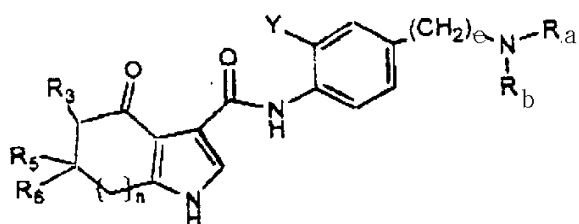
$R_3$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

$R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

$e$ 는 2 내지 3의 정수이다.

**청구항 57**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

$R_3$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

$R_a$ 는 수소, 알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬이며;

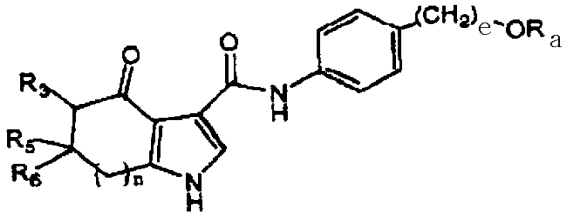
$R_b$ 는 수소, 알킬 또는 아실이며;

$Y$ 는 수소 또는 할로겐이고;

$e$ 는 1 내지 3의 정수이다.

**청구항 58**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

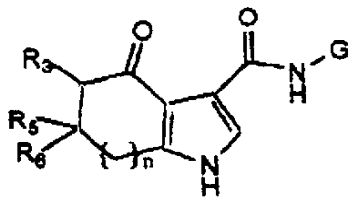
$R_3$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이며;

$R_a$ 는 수소 또는 임의적으로 할로겐화된 알킬이고;

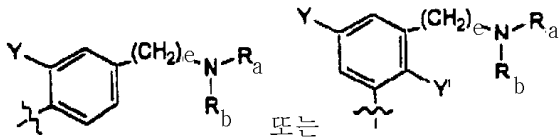
$e$ 는 1 내지 3의 정수이다.

#### 청구항 59

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,



$G$ 는

이며;

$R_a$ 는 수소, 알킬 또는  $C_{3-7}$ 시클로알킬이며;

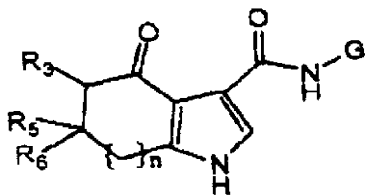
$R_b$ 는 수소, 알킬 또는 아실이며;

$Y$  및  $Y'$ 는 독립적으로 수소 또는 할로겐이고;

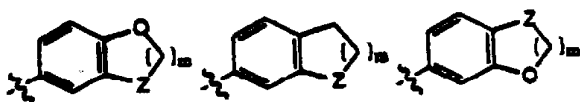
$e$ 는 1 내지 3의 정수이다.

#### 청구항 60

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,



$G$ 가

이며;

$Z$ 는 산소, 질소 또는 메틸렌이고;

$m$ 은 1 또는 2이다.