



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년03월17일
(11) 등록번호 10-1022082
(24) 등록일자 2011년03월07일

(51) Int. Cl.
C07D 413/06 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7008542
(22) 출원일자(국제출원일자) 2006년10월02일
심사청구일자 2008년04월10일
(85) 번역문제출일자 2008년04월10일
(65) 공개번호 10-2008-0044346
(43) 공개일자 2008년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/066959
(87) 국제공개번호 WO 2007/042420
국제공개일자 2007년04월19일
(30) 우선권주장
05109424.1 2005년10월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02002050062 A1
W02002081474 A1
전체 청구항 수 : 총 15 항

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
부에텔만 베른트
독일 데-79650 쇼프하임 암셀베그 10
한 보
중국 상하이 201204 푸둥 잉 후아 로드 801 빌딩
11-1202
(뒀면에 계속)
(74) 대리인
제일광장특허법인

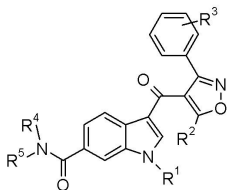
심사관 : 이동욱

(54) 아이소옥사졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 아릴-아이소옥사졸-4-카보닐-인돌-카복실산 아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 산부가염에 관한 것이다.

[화학식 I]



상기 식에서, R¹은 수소, 저급 알킬 또는 아릴이고; R²는 저급 알킬이고; R³는 수소 또는 할로젠이고; R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알킬닐, -(CH₂)_n-사이클로알킬, -(CH₂)_n-헤테로아릴, -(CH₂)_n-헤테로사이클릴 또는 -(CH₂)_n-OH이고; n은 0, 1, 2 또는 3이다. 이러한 부류의 화합물은 GABA α5 수용체 결합 부위에 대한 높은 친화도 및 선택도를 보이며, 인지기능 향진제로서 또는 알츠하이머 병과 같은 인지기능 장애의 치료용으로 유용할 수 있음이 확인되었다.

(72) 발명자

너스트 헤네르

독일 데-79618 레인펠덴 임 오르트세테르 26아

네트코벤 마티아스

독일 데-79639 그렌짜흐-비홀렌 루테베그 3

토마스 앤드류

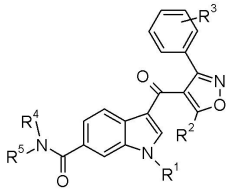
스위스 체하-4102 비닝겐 베인베르그스트라쎄 29

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 아릴-아이소옥사졸-4-카보닐-인돌-카복실산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산부가염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹은 수소, C₁₋₇ 알킬 또는 아릴이고;

R²는 C₁₋₇ 알킬이고;

R³는 수소 또는 할로젠이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알킬닐, -(CH₂)_n-사이클로알킬, -(CH₂)_n-헤테로아릴, -(CH₂)_n-헤테로사이클릴 또는 -(CH₂)_n-OH이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R¹, R² 및 R³가 제 1 항에 기재된 바와 같고, R⁴가 수소이고, R⁵가 C₂₋₇ 알킬닐인, 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드,

3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드 또는

3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드인, 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R¹, R² 및 R³가 제 1 항에 기재된 바와 같고, R⁴가 수소이고, R⁵가 (CH₂)_n-사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드,

3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드,

3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드,
 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로뷰틸아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로헥실아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드 또는
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로뷰틸아마이드인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^1 , R^2 및 R^3 가 제 1 항에 기재된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -헤테로아릴인, 화학식 I의 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아마이드,
 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아마이드,
 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아
 마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아마이드 또는
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아마이드인,
 화학식 I의 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

R^1 , R^2 및 R^3 가 제 1 항에 기재된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -헤테로사이클릴인, 화학식 I의 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드,
 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (3-모폴린-4-일-프로필)-
 아마이드,
 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마
 이드 또는
 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-
 일)-아마이드인, 화학식 I의 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

R^1 , R^2 및 R^3 가 제 1 항에 기재된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -OH인, 화학식 I의 화합물.

청구항 11

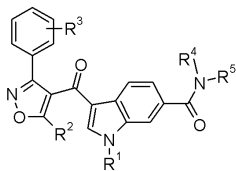
제 10 항에 있어서,

3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아마이드인, 화학식 I의 화합물.

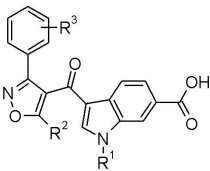
청구항 12

N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이어미드, 1-하이드록시 벤조트리아아졸 및 Et_3N 의 존재하에, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 아민과 반응시켜, 하기 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계, 및 필요한 경우, 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 제 1 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

[화학식 I]



[화학식 II]



[화학식 III]



상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제 1 항에 기재된 바와 같다.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

제 12 항에 따른 제조 방법에 의해 제조되는 화학식 I의 화합물.

청구항 14

제 1 항에 따른 화학식 I의 화합물 하나 이상 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는, 인지기능 장애의 치료를 위한 약제.

청구항 15

삭제

청구항 16

제 14 항에 있어서,
알츠하이머 병의 치료를 위한 약제.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

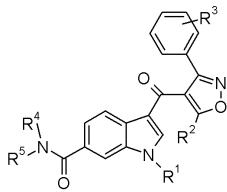
삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 아릴-아이소옥사졸-4-카보닐-인돌-카복실산 아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 산부가염에 관한 것이다.

화학식 I



- [0002]
- [0003] 상기 식에서,
- [0004] R¹은 수소, 저급 알킬 또는 아릴이고;
- [0005] R²는 저급 알킬이고;
- [0006] R³는 수소 또는 할로젠이고;
- [0007] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알킬닐, -(CH₂)_n-사이클로알킬, -(CH₂)_n-헤테로아릴, -(CH₂)_n-헤테로사이클릴 또는 -(CH₂)_n-OH이고;
- [0008] n은 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0009] 이러한 부류의 화합물들은 GABA A α5 수용체 결합 부위에 대한 높은 친화도 및 선택도를 보이며, 인지기능 향진제로서 또는 알츠하이머 병과 같은 인지기능 장애 치료용으로 유용할 수 있음이 확인되었다.

배경기술

[0010] 주요 억제성 신경전달물질, 감마-아미노뷰티르산(GABA)에 대한 수용체는 두 개의 주 부류로 구분되는데, 즉 (1) 리간드-관문 이온 채널 슈퍼패밀리(superfamily)의 일원인 GABA A 수용체 및 (2) G-단백질 연관 수용체 패밀리(family)의 일원인 GABA B 수용체이다. 막-결합 이종오량체 단백질 중합체인 GABA A 수용체 복합체는 주로 α, β 및 γ 소단위들로 구성된다.

[0011] 현재, GABA A 수용체의 총 21개 소단위가 클로닝되고 서열화되었다. 세 개 유형의 소단위(α , β 및 γ)는 포유류 뇌세포로부터 얻어지는 원래의 GABA A 수용체의 생화학적, 전기생리학적 및 약리학적 작용을 가장 가깝게 모방하는 재조합 GABA A 수용체의 구축이 요구된다. 벤조디아제핀 결합 부위가 α , β 소단위 사이에 위치한다는 강력한 근거가 있다. 재조합 GABA A 수용체들 중에, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 는 일반형인 I-형 BzR의 효과들을 많이 모방하는 반면, $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ 및 $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ 이온 채널은 II-형 BzR이라 칭한다.

맥나마라 및 스킨톤은 문헌[Psychobiology, 21:101-108]에서 벤조디아제핀 수용체 역작용제 β -CCM이 모리스 수중미로(Morris water maze)에서의 공간 학습을 증진시킨다는 것을 밝혀내었다. 그러나 β -CCM 및 다른 통상적인 벤조디아제핀 수용체 역작용제는 경련유발제 또는 경련제이어서 인지기능 항진제로서의 인체내 사용이 방지된다. 또한, 이들 화합물은 GABA A 수용체 소단위 내에서 비-선택적이지만, GABA A $\alpha 1$ 및/또는 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 수용체 결합 부위에서 비교적 활성이 없는 GABA A $\alpha 5$ 수용체 부분 또는 전체 역작용제는 경련유발 활성이 없거나 감소되어 인지기능 증진에 유용한 약제를 제공하는 데 사용될 수 있다. GABA A $\alpha 1$ 및/또는 $\alpha 2$ 및/또는 $\alpha 3$ 수용체 결합 부위에서 활성이 없지는 않지만, $\alpha 5$ 함유 소단위에 기능적으로 선택적인 GABA A $\alpha 5$ 역작용제도 또한 사용가능하다. 그러나, GABA A $\alpha 5$ 소단위에 선택적이고 GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ 및 $\alpha 3$ 수용체 결합 부위에서 비교적 활성이 없는 역작용제가 바람직하다.

발명의 상세한 설명

[0012] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 상기 화합물의 제조 방법, 이들을 함유하는 약제 및 이들의 제조 방법 및 상기 화합물의 질병, 특히 위에 언급된 종류의 질병 및 장애를 조절 또는 예방하기 위한 용도, 또는 상응하는 약제의 제조 방법에서의 용도를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명에 따른 가장 바람직한 증상은 알츠하이머 병이다.

[0014] 본원에서 사용된 일반 용어들의 하기 정의는 이들 용어들이 단독 또는 조합으로 사용되는지 여부와는 상관없이 적용된다.

[0015] 본원에 사용된, 용어 "저급 알킬"은 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 4개 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타내고, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 1-부틸 등이다.

[0016] 용어 "저급 알킬닐"은 2 내지 7개, 바람직하게는 2 내지 4개 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소기를 나타내며, 이때 적어도 하나의 결합은 삼중결합이다.

[0017] 용어 "아릴"은 불포화된 탄소 고리, 예를 들어 페닐, 벤질 또는 나프틸기를 나타낸다. 바람직한 아릴기는 페닐이다.

[0018] 용어 "할로겐"은 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 나타낸다.

[0019] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 고리 원자를 가지는 환형 알킬 고리, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 나타낸다.

[0020] 용어 "헤테로사이클릴"은 1 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어 질소, 산소 또는 황을 가지는 환형 포화된 탄소 고리, 예를 들어 다음의 고리들: 모폴린, 티오모폴린, 피페라진, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피롤리딘 또는 테트라하이드로퓨란을 나타낸다.

[0021] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 3개의 헤테로원자, 예를 들어 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하는 방향족 5 또는 6원 고리를 나타내며, 예를 들어 상기 방향족 헤테로아릴 고리는 아이소옥사졸, 퓨란, 피리딘, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸 또는 피라진이다.

[0022] 용어 "약학적으로 허용가능한 산부가염"은 무기 및 유기산을 가지는 염, 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메테인-설폰산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다.

[0023] 예시적인 바람직한 화합물은, 0.01 μ M 미만의 결합 활성(hKi)을 가지고, GABA A $\alpha 5$ 소단위에 대해 선택적이며, GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ 및 $\alpha 3$ 수용체 결합 부위에서 비교적 활성이 없는 화합물이다.

[0024] 화학식 I의 바람직한 화합물은, R^1 , R^2 및 R^3 가 상술된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 저급 알킬닐인 화합물이

며, 예를 들어 하기 화합물들이다:

- [0025] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드,
- [0026] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드 또는
- [0027] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드.
- [0028] 또한, 바람직한 화합물은, R^1 , R^2 및 R^3 가 상술된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -사이클로알킬인 화합물이며, 예를 들어 하기 화합물들이다:
- [0029] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드,
- [0030] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드,
- [0031] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드,
- [0032] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로부틸아마이드,
- [0033] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로헥실아마이드,
- [0034] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드 또는
- [0035] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로부틸아마이드.
- [0036] 또한, 바람직한 화합물은, R^1 , R^2 및 R^3 가 상술된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -헤테로아릴인 화합물이며, 예를 들어 하기 화합물들이다:
- [0037] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4일)-에틸]-아마이드,
- [0038] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-2-
- [0039] 일메틸)-아마이드,
- [0040] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-
- [0041] 일메틸)-아마이드,
- [0042] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아마이드,
- [0043] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아마이드,
- [0044] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드,
- [0045] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아마이드 또는
- [0046] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아마이드.
- [0047] 또한, 바람직한 화합물은, R^1 , R^2 및 R^3 가 상술된 바와 같고, R^4 가 수소이고, R^5 가 $(CH_2)_n$ -헤테로사이클릴인 화합물이며, 예를 들어 하기 화합물들이다:
- [0048] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드,
- [0049] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일-에틸)-아마이드,
- [0050] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드,
- [0051] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (3-모폴린-4-일-프로필)-아마이드,
- [0052] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드 또는
- [0053] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-

일)-아마이드

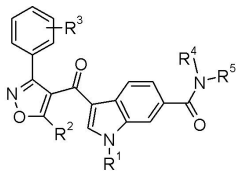
[0054] 또한, 바람직한 화합물은, R¹, R² 및 R³가 상술된 바와 같고, R⁴가 수소이고, R⁵가 (CH₂)_n-OH인 화합물이며, 예를 들어 하기 화합물이다:

[0055] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-하이드록시-에틸)-아마이드.

[0056] 화학식 I의 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 하기 기재된 공정에 의하여 제조될 수 있으며, 이는

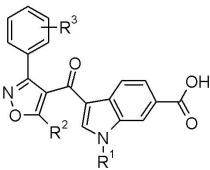
[0057] N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이이미드, 1-하이드록시 벤조트리아아졸 및 Et₃N의 존재하에, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 아민과 반응시켜, 화학식 I의 화합물을 수득하고, 필요한 경우, 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것을 포함한다:

[0058] [화학식 I]



[0059]

화학식 II



[0060]

화학식 III

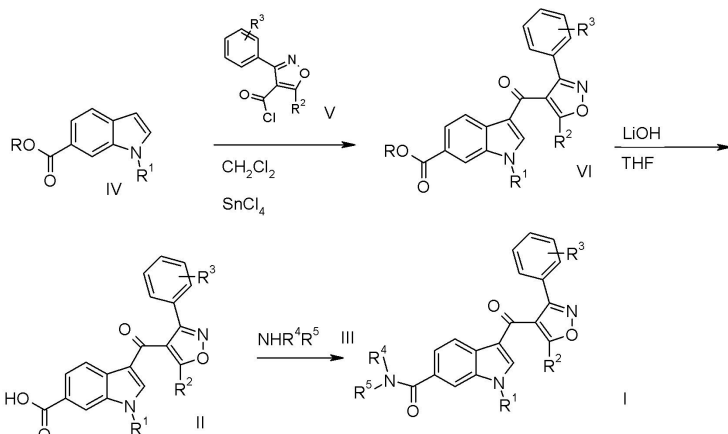


[0061]

[0062] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상술된 바와 같다.

[0063] 하기 반응식 1은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 더욱 상세하게 묘사한다. 화학식 III, IV 및 V의 출발 물질은 공지의 화합물이거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



[0064]

- [0065] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상술된 바와 같고, R은 저급 알킬이다.
- [0066] 반응식 1에 따르면, 화학식 I의 화합물은 다음과 같이 제조될 수 있다. 즉, 0°C에서 아르곤 하에 건조 CH_2Cl_2 중의 화학식 4의 인돌-6-카복실레이트(상업적으로 입수가 가능)의 교반 용액에 $SnCl_4$ 를 한부분으로 첨가시킨다. 상기 혼합물을 실온에서 약 40분 동안 교반시킨 다음, 상응하는 화학식 5의 화합물(문헌[J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-228]에 따라 그 상응하는 산으로부터 제조됨)을 0°C에서 첨가시킨 후, 나이트로메테인을 한부분으로 첨가시킨다. 상기 혼합물을 0°C에서 약 15분 동안 교반시킨다.
- [0067] 상기 얻어진, THF 및 H_2O 중의 화학식 VI의 카복실산 메틸 에스터의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ 를 한부분으로 첨가시킨다. 상기 반응 혼합물을 약 16시간 동안 환류하에서 가열하여 그 상응하는 화학식 II의 카복실산을 얻는다. DMF 중의, 화학식 II의 화합물, N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이이미드, 1-하이드록시 벤조트리아아졸, Et_3N 및 화학식 III의 아민의 용액을 실온에서 밤새 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다.
- [0068] 이미 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 염은 가치있는 약리학적 물성을 가진다. 본 발명의 화합물은 $\alpha 5$ 소단위를 함유하는 GABA A 수용체에 대한 리간드이며, 따라서 인지기능 향진이 필요한 요법에 유용하다.
- [0069] 상기 화합물들을 이하에서 제시되는 시험에 따라 검사하였다.

[0070] 막 제조 및 결합 분석

- [0071] GABA A 수용체 아류형(subtype)에서 화합물의 친화도를, $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ 및 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ 조성의 래트(안정적으로 형질감염됨) 또는 인간(일시적으로 형질감염됨) 수용체를 발현하는 HEK293 세포에 대한 [3H]플루마제닐(85 Ci/mmol; 로슈) 결합에 대한 경쟁에 의해 측정하였다.
- [0072] 세포 펠렛을 크랩스-트리스 완충액(4.8 mM KCl, 1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 120 mM NaCl, 15 mM 트리스; pH 7.5; 결합 분석 완충액)에 현탁시키고, 얼음위에서 약 20초 동안 폴리트론으로 균질화시키고, 4°C에서 60분 동안 원심분리시켰다(50000 g; 소볼(Sor5a11), 로터: SM24=20000 rpm). 상기 세포 펠렛을 크랩스-트리스 완충액에 재현탁시키고, 얼음위에서 약 15초 동안 폴리트론으로 균질화시켰다. 단백질을 정량하고(브래드포드법, 바이오-래드), 1mL 분획 제조하여 -80°C에 저장하였다.
- [0073] 방사리간드 결합 분석을, 100 mL의 세포막, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ 소단위의 경우 1 nM 농도의 [3H]플루마제닐, $\alpha 5$ 소단위의 경우 0.5 nM 농도의 [3H]플루마제닐, 및 10^{-3} ~ 10^{-6} M 범위의 시험 화합물을 함유하는 200 mL의 부피(96-세포 배양판(well plate))에서 수행하였다. 비특이적 결합은 10^{-5} M 다이아제팜에 의해 정의되었고, 전형적으로 전체 결합의 5% 미만으로 표시되었다. 분석물질들은 4°C에서 1시간 동안 평형상태가 되도록 항온처리되었고, 패커드 수확기를 사용하여 여과하고 빙냉 세척 완충액(50 mM 트리스; pH 7.5)에 의해 세척하여 GF/C 유니-필터(패커드) 상으로 수확되었다. 건조 후, 필터에 남아있는 방사능을 액체 섬광 계수법으로 감지하였다. Ki 값은 엑셀-피트(마이크로소프트)를 사용하여 계산되었고, 2개의 측정치의 평균이다.
- [0074] 수반되는 실시예들의 화합물은 상술된 분석법으로 시험되었고, 모두 래트 GABA A 수용체의 $\alpha 5$ 소단위로부터 [3H]플루마제닐을 대체하는데 100 nM 이하의 Ki 값을 가지는 것으로 확인되었다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 및 $\alpha 3$ 소단위에 비해 $\alpha 5$ 소단위에 대해 결합 선택적이다.

[0075]

실시예	Ki [μM]h $\alpha 5$	실시예	Ki [μM]h $\alpha 5$
1	0.00645	15	0.00484
2	0.00545	16	0.00365
3	0.0029	17	0.0043
4	0.00265	18	0.00185
5	0.00395	20	0.00325
6	0.0033	21	0.005
7	0.0053	22	0.00975
8	0.003	23	0.00305
9	0.00435	24	0.00225

11	0.00545	25	0.00675
12	0.0026	49	0.0085
13	0.00565	50	0.0098
14	0.00455		

- [0076] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 산부가염은 약제, 예를 들어 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 상기 약학 제제는, 예를 들어 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나 상기 투여는, 예를 들어 좌약의 형태로 직장내 투여되거나, 예를 들어 주사 용액의 형태로 비경구 투여될 수도 있다.
- [0077] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 산부가염은 정제, 코팅 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위한 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 함께 가공될 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그 염 등은, 예를 들어 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 부형제로 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐용으로 적합한 부형제는, 예를 들어 식물성 기름, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다.
- [0078] 용액 및 시럽의 제조용으로 적합한 부형제는, 예를 들어 물, 폴리올, 사카로오스, 환원당, 글루코오스 등이다.
- [0079] 주사 용액용으로 적합한 부형제는, 예를 들어 물, 알코올, 폴리올, 글라이세롤, 식물성 기름 등이다.
- [0080] 좌약용으로 적합한 부형제는, 예를 들어 천연 또는 경화유, 왁스, 지방, 반-고체 또는 액체 폴리올 등이다.
- [0081] 또한, 약학 제제는 보존제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 변화용 염, 완충제, 마스킹제 또는 향산화제를 함유할 수 있다. 이는 또한 치료용으로 유용한 기타 물질을 함유할 수도 있다.
- [0082] 복용량은 넓은 범위 내에서 다양해질 수 있고, 물론 각각의 특별한 경우에서 개인적으로 필요한 양에 맞게 조정될 수 있다. 필요한 경우 상기 상한값이 초과될 수 있지만, 일반적으로 경구 투여의 경우, 일반식 I의 화합물의 개인당 하루 복용량은 약 10 내지 1000 mg이 적합하다.
- [0083] 하기 실시예들은 본 발명을 비제한적으로 설명한다. 온도는 모두 °C로 주어진다.

실시예

- [0084] 실시예 A
- [0085] 하기 조성의 정제는 통상적인 방법으로 제조된다.

[0086]

	mg/정제
활성 물질	5
락토오스	45
옥수수 전분	15
미세결정질 셀룰로오스	34
마그네슘 스테아레이트	1
정제 중량	100

- [0087] 실시예 B
- [0088] 하기 조성의 캡슐이 제조된다.

[0089]

	mg/캡슐
활성 물질	10
락토오스	155
옥수수 전분	30
활석	5
캡슐 충전 중량	200

[0090] 활성 물질인 락토오스 및 옥수수 전분이 우선 혼합기에서 혼합된 후 세분기에서 혼합된다. 혼합물을 혼합기로 돌려보내고 활석을 첨가한 후 완전히 혼합한다. 혼합물을 기계를 이용하여 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

[0091] 실시예 C

[0092] 하기 조성의 좌약이 제조된다.

	mg/좌약
활성 물질	15
좌약 매스	1285
전체	1300

[0094] 좌약 매스는 유리 또는 스틸 용기에서 용융되고, 완전히 혼합되고, 45℃까지 냉각된다. 그 즉시, 미분말의 활성 물질이 첨가되고, 완전히 분산될 때까지 교반된다. 혼합물은 적당한 크기의 좌약 몰드 내로 부어져 냉각될 때까지 놓아둔 다음, 좌약을 몰드에서 제거시키고 왁스 종이 또는 금속 호일로 개별 포장한다.

[0095] 하기 실시예 1-51은 본 발명의 예시용으로 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 아니 되며, 단지 대표적인 실시예들로 간주되어야 한다. 실시예 1은 상세히 기술되었고, 나머지 화합물들은 이에 따라 제조되었다.

[0096] 실시예 1

[0097] **3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드**

[0098] a) 단계 1:

[0099] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0100] 0℃에서 아르곤 하에 건조 CH₂Cl₂ 15 mL 중의 메틸 인돌-6-카복실레이트(상업적으로 입수가능) 1.75g(10 mmol)의 교반 용액에, SnCl₄ 1.41 mL(12 mmol)를 한부분으로 첨가하였다. 얼음-옥조를 제거한 후, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반시킨 다음, CH₂Cl₂ 5 mL 중의 3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카복실산 클로라이드(문헌[J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-228.]에 따라 그 상응하는 산으로부터 제조됨)를 0℃에서 첨가한 후, 나이트로메테인 15 mL 일부를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 50 mL의 빙수를 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 유기상을 분리하고, 수용액을 CH₂Cl₂ (2×20 mL)으로 추출하였다. 조합된 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 증발시켜 갈색 반-고체로서 조질의 생성물 3.5 g을 수득하였다. 조질의 생성물을 에틸 아세테이트로 추가 세척하여 표제 화합물 0.85g을 연노랑의 분말로써 23% 수율로 수득하였다. (m/e): 379.2 (MH⁺; 100%).

[0101] b) 단계 2:

[0102] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (중간체 1)

[0103] THF 12 mL 및 H₂O 6 mL 중의 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터 0.7g(1.85 mmol)의 용액에, LiOH·H₂O 0.39 g(9.25 mmol)을 한부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류하에 가열하였다. 증발 후, 혼합물을 Et₂O (10 mL)로 추출하고, 2 N HCl에 의해 pH=2-3이 되도록 산성화시켰다. 얻어지는 고체를 여과처리하고, 물로 세척하고, 건조하여 표제 화합물(중간체 1) 0.65g을 흰색 고체로서 97% 수율로 수득하였다. (m/e): 365.1 (MH⁺; 100%).

[0104] c) 단계 3:

[0105] 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드

[0106] 62 mg(0.17 mmol)의 3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산, 41 mg(0.21

mmol)의 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이미드, 23 mg(0.17 mmol)의 1-하이드록시 벤조트리아아졸, 59 μ L(0.43 mmol)의 Et₃N 및 0.26 mmol의 사이클로프로필아민의 DMF(1 mL) 중의 용액을 밤새 실온에서 반응시켰다. 증발 후, 혼합물을 아세토나이트릴/물(0.05% NEt₃) 구배로 역상 용출시킨 제조용 HPLC 정제에 가하여 표제 화합물 51 mg을 흰색의 고체로서 72% 수율로 수득하였다. (m/e): 418.1 (MH⁺; 100%).

[0107] **중간체 2**

[0108] **3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산**

[0109] a) 단계 1:

[0110] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0111] 실시예 1(단계 1)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물을 메틸 인돌-6-카복실레이트(상업적으로 입수가능) 및 5-메틸-3-페닐아이소옥사졸-4-카보닐 클로라이드(상업적으로 입수가능)로부터 연노랑 고체로서 20% 수율로 수득하였다. (m/e): 361.2 (MH⁺; 100%).

[0112] b) 단계 2:

[0113] 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산

[0114] 실시예 1(단계 2)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물(중간체 2)을 LiOH·H₂O에 의한 비누화 반응을 통해 3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터로부터 흰색 고체로서 95% 수율로 수득하였다. (m/e): 347.1 (MH⁺; 100%).

[0115] **중간체 3**

[0116] **3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산**

[0117] a) 단계 1:

[0118] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0119] 실시예 1(단계 1)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물을 1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터(상업적으로 입수가능) 및 3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카복실산(W02001029015A2)으로부터 연노랑 고체로서 21% 수율로 수득하였다. (m/e): 379.1 (MH⁺; 100%).

[0120] b) 단계 2:

[0121] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산

[0122] 실시예 1(단계 2)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물(중간체 3)을 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터로부터 LiOH·H₂O에 의한 비누화 반응을 통해 연노랑 고체로서 88% 수율로 수득하였다. (m/e): 365.0 (MH⁺; 100%).

[0123] **중간체 4**

[0124] **3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산**

[0125] a) 단계 1:

[0126] 5-아이소프로필-3-(3-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-4-카복실산 에틸 에스터

[0127] 0°C에서 30 mL의 EtOH 중의 NaOEt 3.39 g(53 mmol)의 교반 용액에, 10 mL의 EtOH 중의 에틸 아이소부티릴아세테이트(상업적으로 입수가능) 8.56 mL(53 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 실온에서 교반한 다음, 30 mL의 EtOH 중의 3-플루오로-벤즈알데하이드-클로로-옥심(문헌[J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-

228]에 따라 제조됨)의 용액을 얼음-육조에서 적가하고, 얻어지는 현탁액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 200 mL의 에틸 아세테이트와 100 mL의 H₂O 사이에서 분배시킨다. 그 다음, 수용액상을 분리하고, 에틸 아세테이트(2×60 mL)로 추출한다. 조합된 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 증발시켜 15g의 조질의 생성물(순도~30%)을 노란색 시럽으로서 수득하였다. 조질의 생성물은 정제 없이 차후의 가수분해에 사용되었다.

[0128] 5-아이소프로필-3-(3-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-4-카복실산

[0129] 75 mL의 THF, 50 mL의 물 중의 15 g의 조질 5-아이소프로필-3-(3-플루오로-페닐)-아이소옥사졸-4-카복실산 에틸 에스터 및 10.08 g(240 mmol)의 LiOH·H₂O의 혼합물을 15시간 동안 환류하여 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고, 증발시켜 표제 화합물 4.1 g(두 단계에서 33%)을 연노랑 고체로서 수득하였다. (m/e): 250.1 (MH⁺; 100%).

[0130] b) 단계 2:

[0131] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0132] 실시예 1(단계 1)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물을 1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터(상업적으로 입수가능) 및 3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카복실산으로부터 노랑 고체로서 17% 수율로 수득하였다. (m/e): 407.1 (MH⁺; 100%).

[0133] c) 단계 3:

[0134] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산

[0135] 실시예 1(단계 2)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물(중간체 4)을 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터로부터 LiOH·H₂O에 의한 비누화 반응을 통해 연노랑 고체로서 75% 수율로 수득하였다. (m/e): 393.1 (MH⁺; 100%).

[0136] **중간체 5**

[0137] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산

[0138] a) 단계 1:

[0139] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0140] 실시예 1(단계 1)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물을 N-메틸인돌-6-카복실산 메틸 에스터(상업적으로 입수가능) 및 3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카복실산(WO2001029015A2)으로부터 갈색 분말로서 40% 수율로 수득하였다. (m/e): 393.0 (MH⁺; 100%).

[0141] b) 단계 2:

[0142] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산

[0143] 실시예 1(단계 2)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물(중간체 5)을 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터로부터 LiOH·H₂O에 의한 비누화 반응을 통해 적색 분말로서 92% 수율로 수득하였다. (m/e): 379.1 (MH⁺; 100%).

[0144] **중간체 6**

[0145] 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산

[0146]

a) 단계 1:

[0147]

3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터

[0148]

실시예 1(단계 1)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물을 1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터 (W02003004027A1) 및 3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카복실산(W02001029015A2)으로부터 연노랑 분말로서 45% 수율로 수득하였다. (m/e): 455.1 (MH⁺; 100%).

[0149]

b) 단계 2:

[0150]

3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산

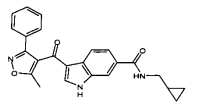
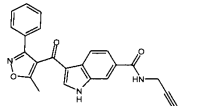
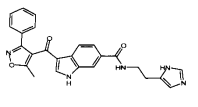
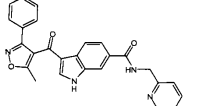
[0151]

실시예 1(단계 2)의 합성에서 기술된 과정에 따라, 표제 화합물(중간체 6)을 3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스터로부터 연노랑 고체로서 93% 수율로 수득하였다. (m/e): 441.0 (MH⁺; 100%).

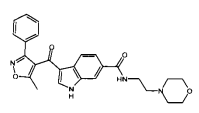
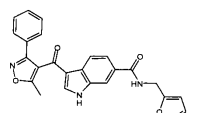
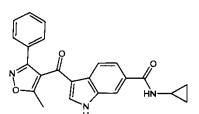
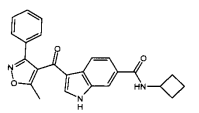
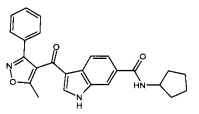
[0152]

실시예 1의 합성에서 기술된 과정에 따라, 추가적인 아릴-아이소옥사졸-4-카보닐-인돌-카복실산 아마이드 유도체들은 하기 표 1에 언급된 각각의 중간체 및 하기 표 1에 언급된 각각의 아민들로부터 합성되었다. 이들 화합물은 표 1에 정리되고, 실시예 2 내지 실시예 51을 포함한다.

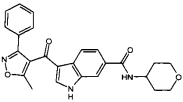
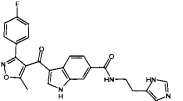
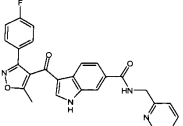
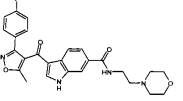
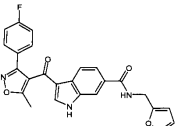
표 1

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
2		399.448	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 사이클로프로필메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00545	400.3
3		383.405	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.0029	384.3
4		439.473	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00265	440.3
5		436.469	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(피리딘-2-일메틸)-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 피리딘-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00395	437.3

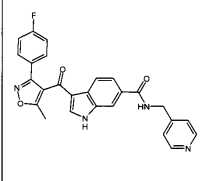
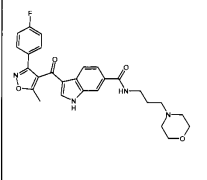
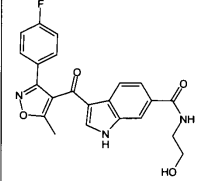
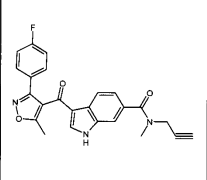
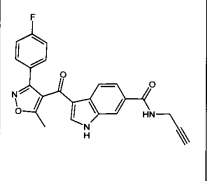
[0153]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
6		458.515	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 2-모폴린-4-일-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0033	459.3
7		425.442	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(피롤-2-일메틸)-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 피롤-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0053	426.2
8		385.421	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 사이클로프로필-아민(상업적으로 입수가능)	0.003	386.2
9		399.448	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로뷰틸아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 사이클로뷰틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00435	400.2
10		413.475	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 사이클로펜틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0137	414.3

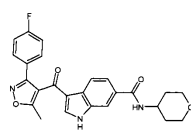
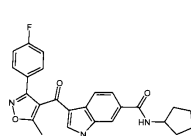
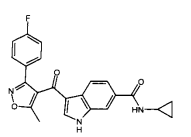
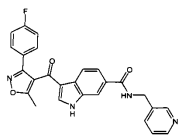
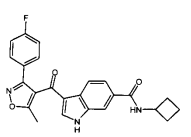
[0154]

실시예	구조	MW	체제적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
11		429.474	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로피란-4-일)-아마이드	3-(5-메틸-3-페닐-아이소옥사졸-4-카보닐)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 1) 및 테트라하이드로피란-4-일-아민(상업적으로 입수가능)	0.00545	430.2
12		457.463	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸-아민	0.0026	458.0
13		454.459	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(피리딘-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 피리딘-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00565	455.1
14		476.505	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 2-모폴린-4-일-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00455	477.1
15		443.432	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 퓨란-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00485	444.0

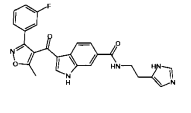
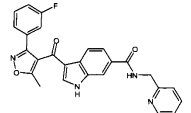
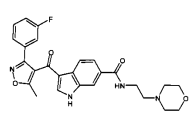
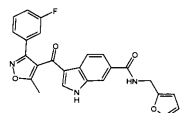
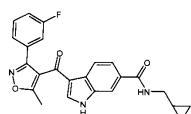
[0155]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
16		454.459	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘 -4-일메틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 피리딘-4-일메틸-아민	0.00365	455.0
17		490.532	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (3-모폴린-4-일-프로필)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 3-모폴린-4-일-프로필-아민(상업적으로 입수가능)	0.0043	491.1
18		407.399	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 2-하이드록시-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00185	408.0
19		415.422	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 메틸-프로프-2-이닐-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 메틸-프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.0606	416.0
20		401.395	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.00325	402.1

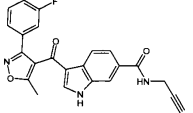
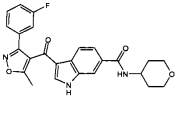
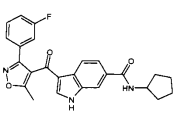
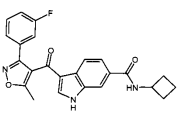
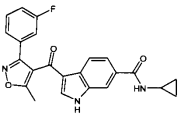
[0156]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
21		447.464	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 테트라하이드로-피란-4-일-아민(상업적으로 입수가능)	0.005	448.0
22		431.465	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 사이클로펜틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00975	432.1
23		403.411	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 사이클로프로필-아민(상업적으로 입수가능)	0.00305	404.1
24		454.459	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 피리딘-3-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00225	455.1
25		417.438	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로부틸아마이드	3-[3-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 2) 및 사이클로부틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.00675	418.1

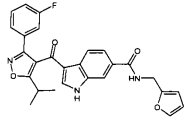
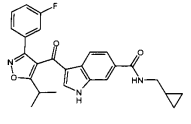
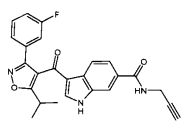
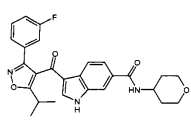
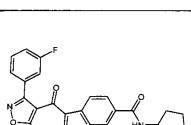
[0157]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
26		457.463	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.02355	458.2
27		454.459	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (피리딘 -2-일메틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 피리딘 -2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0394	455.1
28		476.505	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 2-모폴린-4-일-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.02275	477.2
29		443.432	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 퓨란-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0621	444.1
30		417.438	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 사이클로프로필메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0537	418.1

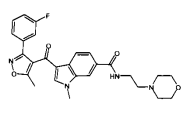
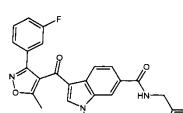
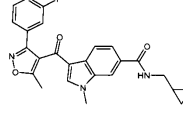
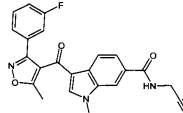
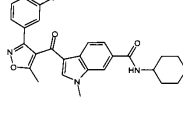
[0158]

실시예	구조	MW	체제적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
31		401.395	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.0319	402.1
32		447.464	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 테트라하이드로-피란-4-일-아민(상업적으로 입수가능)	0.0418	448.1
33		431.465	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 사이클로펜틸아민(상업적으로 입수가능)	0.0953	432.1
34		417.438	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로뷰틸아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 사이클로뷰틸아민(상업적으로 입수가능)	0.05895	418.1
35		403.411	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 3) 및 사이클로프로필아민(상업적으로 입수가능)	0.03805	404.1

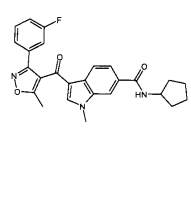
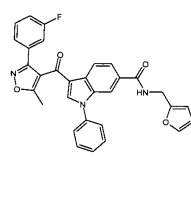
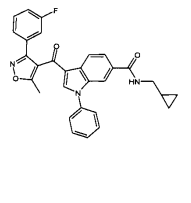
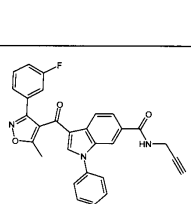
[0159]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
36		471.486	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 4) 및 퓨란-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.04535	472.0
37		445.492	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 4) 및 사이클로프로필메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.03935	446.1
38		429.449	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 4) 및 프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.03135	430.0
39		475.517	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 4) 및 테트라하이드로-피란-4-일-아민(상업적으로 입수가능)	0.03865	476.1
40		459.518	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-아이소프로필-아이소옥사졸-4-카보닐]-1H-인돌-6-카복실산(중간체 4) 및 사이클로펜틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0447	460.1

[0160]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
41		490.532	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 2-모폴린-4-일-에틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.0249	491.1
42		457.459	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 (퓨란-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 퓨란-2-일메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.07685	458.1
43		431.465	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 사이클로프로필메틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.06665	432.1
44		415.422	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 프로프-2-이닐-아민(상업적으로 입수가능)	0.0383	416.1
45		461.491	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 테트라하이드로-피란-4-일-	0.04905	462.2

[0161]

실시예	구조	MW	체제적 명칭	출발 물질	Ki h[μ M]	확인된 MW
				아민(상업적으로 입수가능)		
46		445.492	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-메틸-1H-인돌-6-카복실산(중간체 5) 및 사이클로펜틸아민(상업적으로 입수가능)	0.1109	446.2
47		519.53	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-6-카복실산(퓨란-2-일메틸)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산(중간체 6) 및 퓨란-2-일메틸아민(상업적으로 입수가능)	0.0253	520.1
48		493.536	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-6-카복실산 사이클로프로필메틸-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산(중간체 6) 및 사이클로프로필메틸아민(상업적으로 입수가능)	0.0138	494.0
49		477.493	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-6-카복실산 프로프-2-이닐아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산(중간체 6) 및 프로프-2-이닐아민(상업적으로 입수가능)	0.0085	478.0

[0162]

실시예	구조	MW	체계적 명칭	출발 물질	Ki h[uM]	확인된 MW
50		523.561	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산(중간체 6) 및 테트라하이드로-피란-4-일-아민(상업적으로 입수가능)	0.0098	524.1
51		507.562	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산 사이클로펜틸아마이드	3-[3-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-아이소옥사졸-4-카보닐]-1-페닐-1H-인돌-6-카복실산(중간체 6) 및 사이클로펜틸-아민(상업적으로 입수가능)	0.04025	508.0

[0163]