

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶ C07D 413/12		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년11월25일 10-0490108 2005년05월09일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문 제출일자 (86) 국제출원번호 국제출원일자	10-1998-0705446 1998년07월16일 1998년07월16일 PCT/US1997/000519 1997년01월14일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 국제공개일자	10-1999-0077300 1999년10월25일 WO 1997/26243 1997년07월24일
(81) 지정국			
국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 북한,			
AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,			
EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄,			
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,			
(30) 우선권주장	08/588,711	1996년01월19일	미국(US)
(73) 특허권자	뉴로젠 코포레이션 미국 06405 코네티컷 브랜포드 엔.이. 인더스트리얼 로드 35		
(72) 발명자	알바우프, 파멜라 미국 06413 코네티컷 클린턴 롱 힐 로우드 81 리우, 강 미국 06505 코네티컷 브랜포드 몬토야 씨클 144 쇼, 케니쓰 미국 06883 코네티컷 웨스턴 스테필 로우드 83 허치슨, 앨런 미국 06443 코네티컷 매디슨 바틀렛 드라이브 175		
(74) 대리인	남상선		

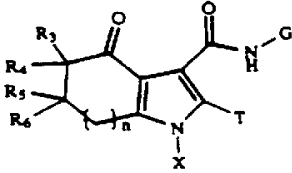
심사관 : 임혜준

(54) 신규한용합피롤카르복사미드:새로운종류의GABA뇌수용체리간드

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 비독성 염에 관한 것이다:

(화학식 I)



상기 식에서,

G는 을 나타내며,

Q는 임의적으로 히드록시 또는 할로젠으로 일치환 또는 이치환된 아릴 치환체이며;

T는 할로젠, 수소, 히드록실, 아미노 또는 탄소수가 1 내지 6개인 알콕시이며;

W는 산소, 질소, 황 또는 임의적으로 치환된 메틸렌이며;

X는 수소, 히드록실 또는 알킬이며;

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;

R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 동일하거나 상이하며, 유기 또는 무기 치환체를 나타낸다.

명세서

기술분야

본 발명은 GABA 수용체에 선택적으로 결합하는 신규한 융합 피롤카르복사미드에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 불안증, 수면증 및 발작, 및 벤조디아제핀 타입 약물의 과다복용을 치료하고, 민첩성을 증진시키는데 사용되는 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

γ-아미노부티르산(GABA)은 포유 동물 뇌에서 주요한 억제성 아미노산 전달물질의 하나로 여겨진다. 뇌에서 이것의 존재가 입증된 지 30년 이상이 경과하였다[참고 문헌: Roberts & Frankel, J. Biol. Chem 187: 55-63, 1950; Udenfriend, J. Biol. Chem. 187: 65-69, 1950]. 그 후부터, 발작, 수면증, 불안증 및 인지 장애의 병인에 GABA를 관련시키기 위한 많은 노력이 있었다[참고 문헌: Tallman and Gallager, Ann. Rev. Neuroscience 8: 21-44, 1985]. 비록 균일하지 않지만, 포유 동물 뇌에 두루 넓게 분포되어 있기 때문에, GABA는 뇌 시냅스의 약 30%에서의 신경전달물질인 것으로 알려져 있다. 뇌의 대부분의 영역에서, GABA는 국소적인 억제성 뉴런과 관련이 있으며, 단지 두 영역에서만, GABA는 더 긴 투사섬유(projections)와 관련이 있다. GABA는 세포체 및 신경 말단 둘 모두에 위치한 단백질 복합체(이들은 GABA 수용체로

불려짐)를 통해 많은 작용을 매개한다. GABA에 대한 시냅스후 반응은 반드시 일어나지 않지만, 일반적으로 세포의 과분극을 유도하는 염화물 전도성의 변화를 통해 매개된다. 최근의 연구에서는 시냅스후 GABA 반응과 관련된 단백질의 복합체가 GABA에 대한 시냅스후 반응을 변화시킬 수 있는 구조적으로 관계가 없는 많은 화합물들의 주요 작용 부위임이 밝혀졌다. 상호작용 방식에 따라, 이러한 화합물들은 광범위한 활성(진정, 불안완화 및 항경련, 또는 각성, 발작 및 불안증)을 일으킬 수 있다.

1,4-벤조디아제핀은 세계적으로 가장 널리 사용되는 약물중 하나로 지속적으로 이용되어 왔다. 시판되는 벤조디아제핀 중 주요 벤조디아제핀으로는 클로르디아제폭시드, 디아제팜, 플루라제팜 및 트라졸람이 있다. 이러한 화합물은 항불안제, 진정제-최면제, 근육 이완제 및 항경련제로서 널리 이용된다. 많은 이러한 화합물은 매우 효능있는 약물이다: 이러한 효능은 개별적인 수용체에 대해서 고친화성 및 특이성을 갖는 작용 부위를 나타낸다. 초기의 전기생리학 연구에서는 벤조디아제핀의 주요 작용이 GABA성 억제제의 증가인 것으로 나타났다. 벤조디아제핀은 단일시냅스 복근 반사, 즉 GABA 매개 이벤트의 시냅스전 억제제를 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 확증해 주며, 1970년 중반까지, 전기생리학자들은 벤조디아제핀이 GABA의 작용을 증가시킬 수 있다는 것에 일반적으로 의견을 같이 했다.

벤조디아제핀에 대한 "수용체"가 발견되고, 그 후 GABA와 벤조디아제핀 사이의 상호작용의 성질이 규정되면서, 상이한 신경전달물질 시스템과 벤조디아제핀의 작용적으로 중요한 상호작용은 일반적으로 이들 시스템을 변화시키는 GABA 자체의 향상된 능력 때문인 것으로 밝혀졌다. 각 변화된 시스템은 작용의 표현과 관련될 수 있다.

이러한 상호작용의 메커니즘 특성의 연구는 고친화성 벤조디아제핀 부위(수용체)를 증명하는데 의존하였다. 이러한 수용체는 경골 어류보다 계통발생학적으로 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 약리학적 수용체의 많은 기준을 충족시키며; 시험관내에서 이들 부위로의 결합은 신속하고, 가역적이며, 입체특이적이고, 포화가능한 것으로 입증되었다. 더욱 중요하게는, 디아제팜을 그 결합 부위로부터 치환시키는 벤조디아제핀의 능력과 벤조디아제핀 효능을 예측하는 많은 동물 행동 시험에서의 활성 사이에 매우 중요한 상관관계가 있음이 입증되었다[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 용량도 수용체 효능과 관련이 있다[참고 문헌: Tallman et al. 1980, Science 207: 274-281].

1978년에, GABA 및 관련된 동족체는 저친화성(1mM) GABA 결합 부위에서 상호작용하여, 벤조디아제핀이 클로나제팜에 민감한 부위에 결합하는 것을 증가시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다[참고 문헌: Tallman et al. 1978, Nature, 274: 383-85]. 이러한 증가는 GABA 부위의 점유로 인한 벤조디아제핀 결합 부위의 친화성 증가에 기인한 것이다. 상기 데이터는 GABA 및 벤조디아제핀 부위 둘 모두가 단백질 복합체의 일부로서 막에 알로스테릭하게 결합되어 있음을 뜻하는 것으로 해석되었다. 많은 GABA 동족체에 있어서, 디아제팜 결합을 최고치의 50%까지 증가시키는 능력 및 GABA와 뇌 막의 결합을 50%까지 억제시키는 능력은 직접적으로 관련될 수 있다. GABA 효능제에 의한 벤조디아제핀 결합의 증가는 GABA 수용체 길항제 (+)비쿠쿨린에 의해 차단되고, 입체이성질체 (-)비쿠쿨린은 덜 활성적이다[참고 문헌: Tallman et al., 1978, Nature, 274: 383-85].

벤조디아제핀에 대한 고친화성 결합 부위의 발견후, 트리아졸로피리다진이 수용체 이질성 또는 네거티브 협동성과 일관된 방식으로 뇌의 많은 영역에서 벤조디아제핀 수용체와 상호작용할 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 연구에서는, 대뇌 피질, 해마 및 선조체를 포함한 많은 뇌 영역에서 힐 계수(Hill coefficients)가 1 보다 매우 낮은 것으로 관찰되었다. 소뇌에서, 트리아졸로피리다진은 힐 계수가 1인 벤조디아제핀 부위와 상호작용하였다[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, 해마, 선조체에 존재하는 것으로 예측되었으나, 소뇌에서는 예측되지 않았다.

이러한 연구를 기초로 하여, 광범위한 수용체 자동방사선사진 위치측정 연구가 광학 현미경 수준에서 수행되었다. 수용체 이질성은 입증되었지만[참고 문헌: Young & Kuhar 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], 초기 연구에서는 수용체 서브타입의 위치와 그 영역과 관련된 작용 사이의 어떠한 단순한 상호관계도 판명되지 않았다. 또한, 소뇌에서는, 결합 연구로부터 한 수용체가 예측되었고, 자동방사선사진은 수용체의 이질성을 나타내었다[참고 문헌: Niehoff et al., 1982, J. Pharmacol. Exp. Ther. 221: 670-75].

벤조디아제핀 부위의 두 개의 명백한 서브타입에 대한 약물 특이성의 차이에 대한 물리적 원리는 사이가르트 앤드 카로바스(Sieghart & Karobath)에 의한 문헌(Nature 286: 285-8, 1980)에 의해 입증되었다. 도데실 황산 나트륨의 존재하에 겔 전기영동을 이용하여, 벤조디아제핀에 대한 여러가지 분자량의 수용체가 존재하는 것이 알려졌다. 상기 수용체는 모든 수용체 타입을 공유적으로 표시시킬 수 있는 벤조디아제핀인 방사성 플루니트라제팜의 공유 결합에 의해 확인되었다. 표지된 주요 밴드는 50,000 내지 53,000, 55,000 및 57,000의 분자량을 가지며, 트리아졸로피리다진은 분자량이 약간 더 높은 형태(53,000, 55,000, 57,000)의 표지를 억제시킨다[참고 문헌: Sieghart et al. 1983, Eur. J. Pharmacol. 88: 291-99].

그 당시에, 다수의 수용체 형태들이 "이소수용체" 또는 수용체의 다수의 대립유전자 형태를 나타낸다는 가능성이 제기되었다[참고 문헌: Tallman & Gallager 1985, Ann. Rev. Neurosci. 8, 21-44]. 효소에 대해서는 일반적이지만, 수용체의 유전적으로 별개의 형태들은 일반적으로 설명되지 않았다. 본 발명자들이 특이적인 방사성 프로브 및 전기영동 기술을 이용하여 수용체를 연구하기 시작할 때, 이소수용체가 사람의 정신 질환 병인의 연구에서 중요한 것으로서 판명될 것임이 거의 확실했다.

GABAa 수용체 서브유닛은 소과 동물 및 사람의 cDNA 라이브러리로부터 클로닝하였다[참고 문헌: Schoenfield et al., 1988; Duman et al., 1989]. 많은 별개의 cDNA는 클로닝 및 발현에 의한 GABA 수용체 복합체의 서브유닛으로서 확인되었다. 이들은 α , β , γ , δ , ϵ 으로 분류되며, GABA 수용체 이질성 및 특유한 영역적 약리학에 대한 분자 원리를 제공한다[참고 문헌: Shivvers et al., 1980; Levitan et al., 1989]. γ 서브유닛은 벤조디아제핀과 같은 약물이 GABA 반응을 변화시킬 수 있도록 하는 것으로 나타난다[참고 문헌: Pritchett et al., 1989]. 리간드와 GABAa 수용체의 결합에서 낮은 힐 계수의 존재는 서브타입 특이적 약리작용이라는 독특한 프로필을 나타낸다.

GABAa 수용체에서 상호작용하는 약물들은 GABA의 작용을 변화시키는 능력에 따라 광범위한 약리 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 베타-카르볼린은 디아제팜과 그 결합 부위의 결합을 경쟁적으로 억제시키는 능력에 기초하여 최초로 분리되었다[참고 문헌: Nielsen et al., 1979, Life Sci. 25:679-86]. 수용체 결합 분석에 의해, 이러한 화합물의 생물학적 활성이 전적으로 예견되는 것은 아니며, 효능제, 부분 효능제, 역효능제 및 길항제가 결합을 억제시킬 수 있다. 베타-카르볼린 구조가 결정되었을 때, 많은 동족체의 합성이 가능하고, 이러한 화합물을 작용적으로 시험하는 것이 가능하였다. 베타-카르볼린이 디아제팜의 작용을 작용적으로 길항시킬 수 있다는 것이 곧 인지되었다[참고 문헌: Tenen & Hirsch. 1980. Nature 288: 609-10]. 이러한 길항작용에 부가하여, 베타-카르볼린은 벤조디아제핀의 고유 특성과 반대되는 이들 자신의 고유 특성을 가지며, 이들은 역효능제로 공지되어 있다.

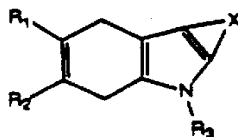
또한, 벤조디아제핀 수용체의 많은 다른 특이적 길항제가 벤조디아제핀의 결합을 억제시키는 능력에 기초하여 개발되었다. 가장 정통한 이러한 화합물로는 이미다졸디아제핀이 있다[참고 문헌: Hunkeler et al., 1981, Nature 290: 514-516]. 이러한 화합물은 벤조디아제핀 및 베타-카르볼린 결합의 고친화성 경쟁적 억제제이며, 상기 종류의 화합물 둘 모두의 약리작용을 차단할 수 있다. 이것은, 단독으로 는 동물 및 사람에서 고유의 약리 활성을 거의 갖지 않는다[참고 문헌: Hunkeler et al., 1981, Nature 290: 514-16; Darragh et al., 1983, Eur. J. Clin. Pharmacol. 14: 569-70]. 이들 화합물의 방사성 표지 형태를 연구한 경우[참고 문헌: Mohler & Richards, 1981, Nature 294: 763-65]에서는, 이러한 화합물이 벤조디아제핀 및 베타-카르볼린과 동일한 수의 부위와 상호작용하며, 이러한 화합물의 상호작용이 완전히 경쟁적인 것으로 입증되었다. 이러한 화합물은 GABAa 수용체 결합을 위해 선택되는 리간드이며, 그 이유는 상기 화합물이 수용체 서브타입 특이성을 갖지 않으며, 수용체 각각의 상태를 측정하기 때문이다.

상기와 유사한 매우 다양한 화합물의 상호작용 연구로 이러한 화합물의 분류가 이루어졌다. 현재, 벤조디아제핀과 유사한 활성을 갖는 이러한 화합물은 효능제로서 불린다. 벤조디아제핀에 반대되는 활성을 갖는 화합물은 역효능제로 불리며, 두가지 타입의 활성을 모두 차단하는 화합물은 길항제로서 언급되었다. 이러한 분류가 발달되어, 매우 다양한 화합물이 광범위한 약리 효과를 나타낼 수 있다는 사실이 강조되며, 화합물이 동일한 수용체에서 상호작용하여 반대 효과를 일으킬 수 있음을 나타내며, 고유의 불안 효과(anxiogenic effect)를 갖는 베타-카르볼린 및 길항제가 동일하지 않음을 나타내었다.

벤조디아제핀 수용체와 상호작용하는 화합물의 약리학적 및 작용 특성에 대한 생화학적 시험은 GABA 시스템과의 상호작용을 계속하여 강조한다. GABA로 인한 친화성 증가를 나타내는 벤조디아제핀과는 반대로[참고 문헌: Tallman et al., 1978, Nature 274:383-85, Tallman et al., 1980. Science 207: 274-81], 길항제 특성을 갖는 화합물은 GABA 이동(GABA shift)(즉, GABA로 인한 수용체 친화성의 변화)을 거의 나타내지 않으며[참고 문헌: Mohler & Richards 1981, Nature 294: 763-65], 역효능제는 실제로 GABA로 인한 친화성 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 4,435,403호, 제 4,596,808호, 제 4,623,649호 및 제 4,719,210호, 독일 특허 제 DE 3,246,932호 및 문헌[Liebigs Ann. Chem. 1986, 1749]에는 분류된 벤조디아제핀 효능제 및 길항제 및 관련된 항우울제 및 중추신경계 활성 화합물이 기재되어 있다.

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






상기 식에서,

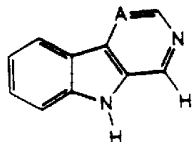
R₁은 수소 및 저급 알콕시로 구성된 군중 하나이고;

R₂는 수소 및 저급 알콕시로 구성된 군중 하나이며;

R₃는 수소 및 저급 알킬로 구성된 군중 하나이고,

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

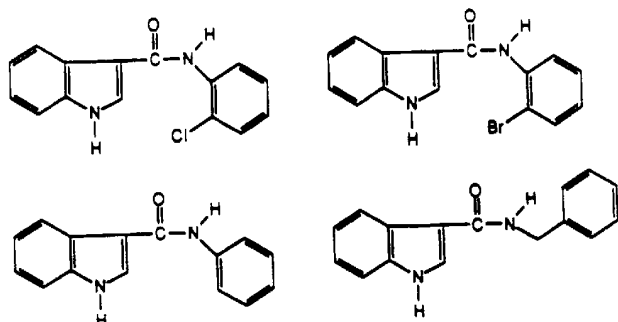
다른 참고 문헌, 예를 들어 미국 특허 제 4,435,403호 및 독일 특허 제 DE 3,246,932호에는 하기 분자 구조 골격을 함유하는 화합물이 기재되어 있다:



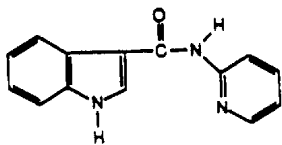
상기 식에서,

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. Heterocyclic Chem., 14: 519-520(1997)]에 기재되어 있다.



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

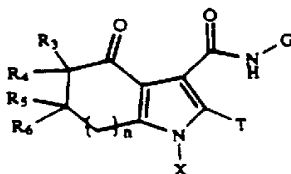
발명의 상세한 설명

발명의 요약

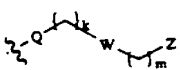
본 발명은 GABA_A 결합 부위 즉, 벤조디아제핀 수용체와 상호작용하는 신규한 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

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

화학식 I



상기 식에서,

G는  을 나타내며,

Q는 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 또는 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 이들 모두는 히드록시 또는 할로젠으로 일치환 또는 이치환될 수 있으며;

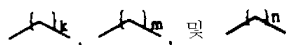
T는 할로젠, 수소, 히드록실, 아미노 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알콕시이고;

W는 산소, 질소, 황 또는 CR₇R₈(여기에서, R₇ 및 R₈은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬이거나, R₇-R₈가 함께 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 형성함)이며;

X는 수소, 히드록실 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬이고;

Z는 히드록시, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알콕시, 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬 알콕시, 아미노, 모노 또는 디알킬아미노(여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬이거나 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임), 또는 NR₉COR₁₀(여기에서, R₉ 및 R₁₀은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬이거나 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임)이거나;

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



은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 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, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬, $-\text{COR}_{11}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ (여기에서, R_{11} 은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임), 또는 $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ (여기에서, R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬, 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬, 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜로부터 독립적으로 선택되거나, $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 N-알킬 피페라지닐인 헤테로고리기를 형성함)로부터 선택되거나;

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

R_5 - R_6 은 함께 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 형성하며;

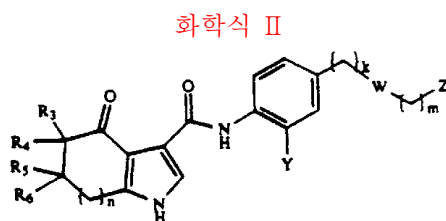
R_3 , R_4 , R_5 또는 R_6 치환체 또는 이들의 일부를 형성하는 각각의 알킬기는 독립적으로 히드록시, 또는 모노 또는 디알킬 아미노(여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임)로 치환될 수 있다.

이러한 화합물은 GABAa 뇌 수용체에 대한 매우 선택적인 효능제, 길항제 또는 역효능제, 또는 GABAa 뇌 수용체에 대한 효능제, 길항제 또는 역효능제의 전구약물(prodrug)이다. 한편으로, 본 발명의 화합물이 GABAa 뇌 수용체와 모두 상호작용할 경우, 이들은 동일한 생리학적 활성을 나타내지 않는다. 따라서, 이러한 화합물은 불안증, 수면증 및 발작, 벤조디아제핀 약물의 과다복용의 진단 또는 치료, 및 기억력 향상에 유용하다. 예를 들어, 이러한 화합물은 벤조디아제핀 수용체와 경쟁적으로 결합하기 때문에, 벤조디아제핀 타입 약물의 과다복용을 치료하는데 사용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 포함되는 신규한 화합물은 상기에 언급된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 비독성 염으로 설명될 수 있다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물을 포함한다:



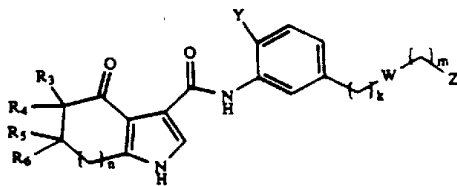
상기 식에서,

Y는 수소, 할로젠 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (III)의 화합물을 포함한다:

화학식 III



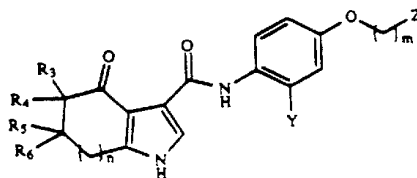
상기 식에서,

Y는 수소, 할로젠 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (IV)의 화합물을 포함한다:

화학식 IV



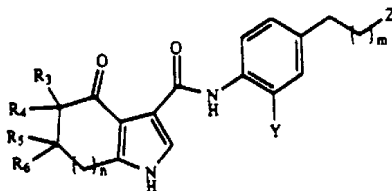
상기 식에서,

Y는 수소, 할로젠 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (V)의 화합물을 포함한다:

화학식 V



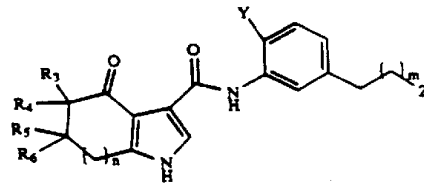
상기 식에서,

Y는 수소, 할로젠 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (VI)의 화합물을 포함한다:

화학식 VI



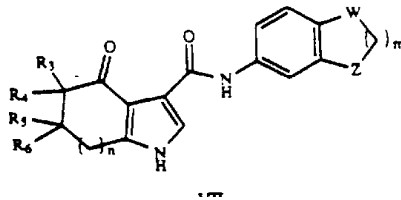
상기 식에서,

Y는 수소, 할로젠 또는 히드록시이며;

W, Y, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (VII)의 화합물을 포함한다:

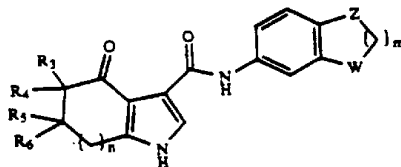
화학식 VII



상기 식에서, W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 포함한다:

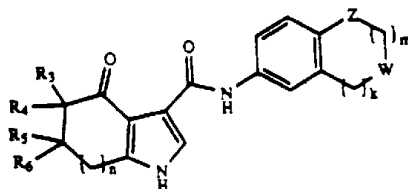
화학식 VIII



상기 식에서, W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 하기 화학식 (IX)의 화합물을 포함한다:

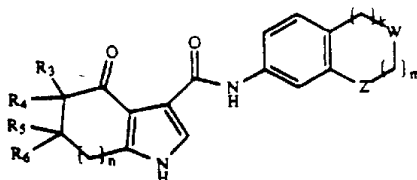
화학식 IX



상기 식에서, W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

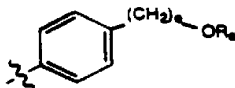
본 발명은 또한 하기 화학식 (X)의 화합물을 포함한다:

화학식 X



본 발명의 바람직한 G 치환체는 하기 화학식 (A)를 포함한다:

화학식 A



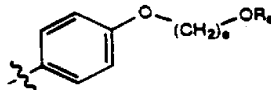
상기 식에서,

R_a은 수소 또는 할로겐화되거나 할로겐화되지 않은 알킬을 나타내며; e는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (A)의 더욱 바람직한 G 치환체는 e가 1, 2 또는 3이며, R_a는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필인 치환체를 포함한다. 화학식 (A)의 특히 바람직한 G 치환체는 e가 1, 2 또는 3이며, R_a는 수소 또는 메틸인 치환체를 포함한다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (B)가 있다:

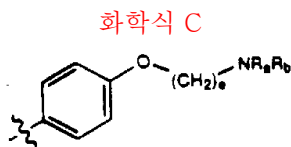
화학식 B



상기 식에서, R_a는 수소 또는 할로겐화되거나 할로겐화되지 않은 알킬이며; e는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (B)의 더욱 바람직한 G 치환체는 e가 1, 2 또는 3이며; R_a는 수소, 메틸 또는 에틸인 치환체이다. 화학식 (B)의 특히 바람직한 G 치환체는 e가 1 또는 2이며, R_a는 수소 또는 메틸인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (C)가 있다:



상기 식에서, R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이며; e 는 2 내지 3의 정수이다.

화학식 (C)의 더욱 바람직한 G 치환체는 R_a 가 수소, 메틸 또는 에틸이며; R_b 가 수소인 치환체를 포함한다. 화학식 (C)의 특히 바람직한 G 치환체는 e 가 2이며; R_a 은 수소 또는 메틸이고; R_b 는 수소인 치환체를 포함한다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (D)가 있다:



상기 식에서,

R_a 는 수소, 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이고;

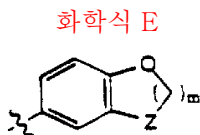
R_b 는 수소, 알킬 또는 아실이며;

Y 는 수소 또는 할로젠이고;

e 는 1 내지 3의 정수이다.

화학식 (D)의 더욱 바람직한 G 치환체는 Y 가 수소 또는 플루오르이며; e 는 1 또는 2인 치환체이다. 화학식 (D)의 특히 바람직한 G 치환체는 Y 가 수소 또는 플루오르이고; e 는 1 또는 2이며; R_a 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필이고; R_b 은 수소, 메틸 또는 아실인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (E)가 있다:

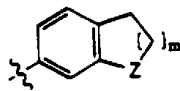


상기 식에서, Z 는 산소, 질소 또는 메틸렌이며, m 은 1 또는 2이다.

화학식 (E)의 특히 바람직한 G 치환체는 Z 가 산소이며, m 은 1 또는 2인 치환체이다. 화학식 (E)의 특히 바람직한 또 다른 G 치환체는 Z 가 질소이며, m 이 1 또는 2인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (F)가 있다:

화학식 F

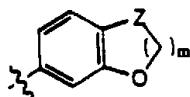


상기 식에서, Z는 산소 또는 질소이며; m은 1 또는 2이다.

화학식 (F)의 특히 바람직한 G 치환체는 Z가 질소이며, m이 1 또는 2인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (H)가 있다:

화학식 H

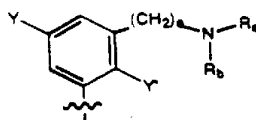


상기 식에서, Z는 산소, 질소 또는 메틸렌이며, m은 1 또는 2이다.

화학식 (H)의 특히 바람직한 G 치환체는 Z가 질소이며, m이 1 또는 2인 치환체이다.

또 다른 바람직한 G 치환체로는 하기 화학식 (J)가 있다:

화학식 J



상기 식에서,

R_a 는 수소, 알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬이고;

R_b 는 수소, 알킬 또는 아실이며;

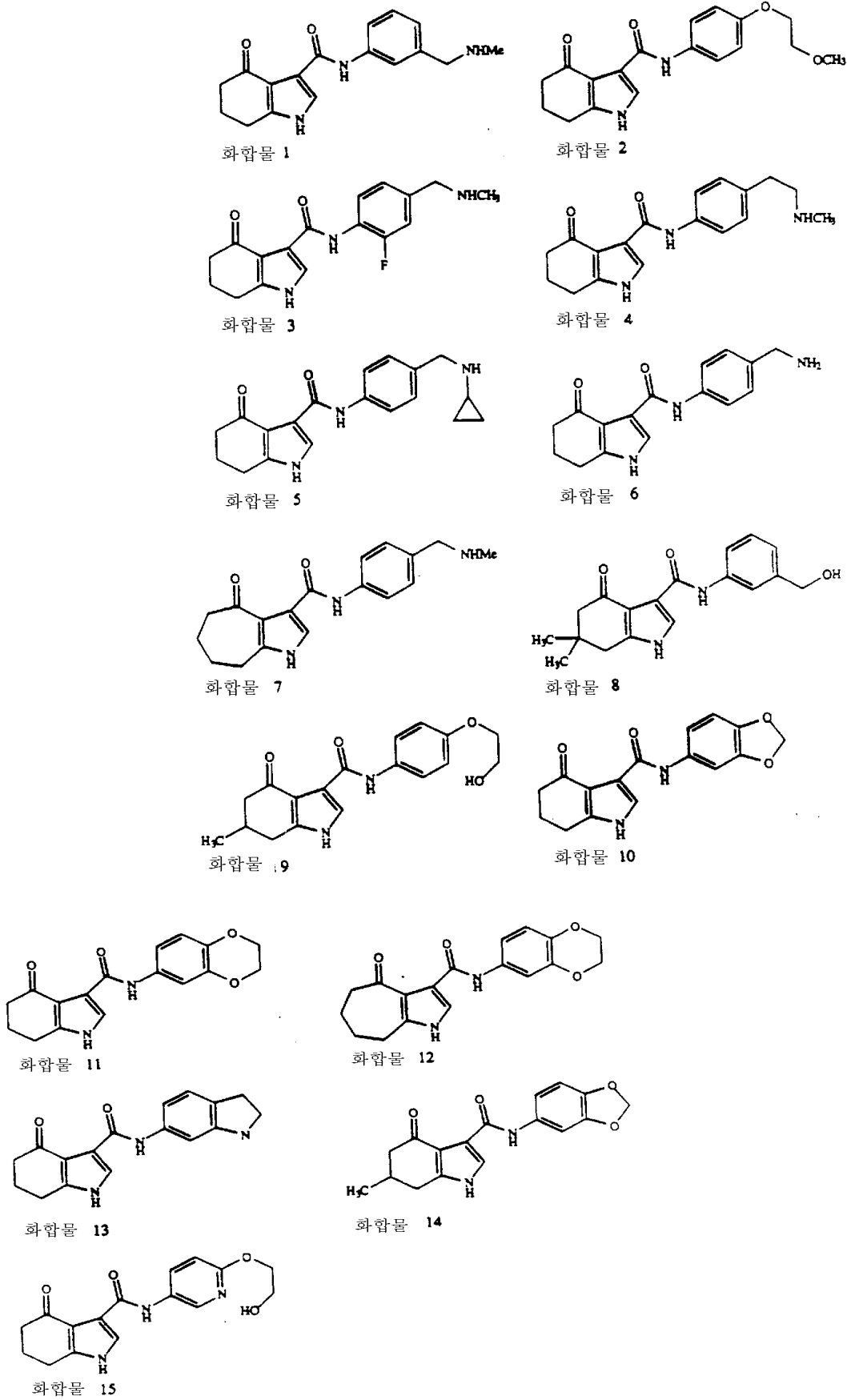
Y 및 Y'는 독립적으로 수소 또는 할로젠이고;

e는 1 내지 3의 정수이다.

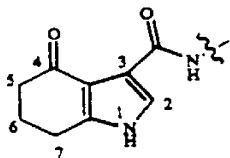
화학식 (J)의 더욱 바람직한 G 치환체는 Y 및 Y'가 독립적으로 수소 또는 플루오르이며; e는 1 또는 2인 치환체이다. 화학식 (J)의 특히 바람직한 G 치환체는 Y'가 독립적으로 수소 또는 플루오르이고; e는 1 또는 2이며; R_a 는 수소, C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필이고; R_b 는 수소, 메틸 또는 아실인 치환체이다.

본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 (1)에 기재되어 있다.

[표 1]



하기 넘버링 시스템을 이용하여, 본 발명의 화합물의 피롤 고리 부분상의 위치를 확인하였다:



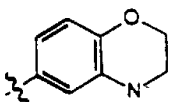
화학식 (I)의 화합물을 포함하는 본 발명의 대표적인 화합물은 표 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만 이들에 제한되는 것은 아니다. 비독성의 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 인산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 질산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 요오드화수소산과 같은 산, 아세트산, n이 0 내지 4인 HOOC-(CH₂)_n-COOH과 같은 알칸산 및 그 밖의 산의 염을 포함한다. 당업자는 매우 다양한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부가 염을 인지할 수 있을 것이다.

화학식 (I)의 화합물을 포함하는 본 발명의 대표적인 화합물은 표 (1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 아실화된 전구약물도 포함한다. 당업자는 화학식 (I)을 포함하는 화합물의 약제학적으로 허용되는 비독성 부가 염 및 아실화된 전구약물을 제조하는데 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, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸과 같은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "알콕시" 또는 "저급 알콕시"는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 2차-부톡시, 3차-부톡시, 펜톡시, 2-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시 및 3-메틸펜톡시와 같은 탄소수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시기를 의미한다.

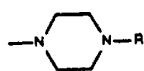
본원에 사용된 용어 "벤즈옥사지닐"은 하기 화학식의 부분을 의미한다:



벤즈옥사진-6-일기가 설명되어 있다.

본원에 사용된 용어 "할로겐"은 플루오르, 브롬, 염소 및 요오드를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "2-히드록시에톡시"는 -OCH₂CH₂OH의 기를 의미한다.



본원에 사용된 용어 "N-알킬피페라지닐"은 (여기에서, R은 상기에 정의된 바와 같이 직쇄 또는 분지쇄의 저급 알킬임)의 라디칼을 의미한다.

본 발명의 화합물의 약제학적 유용성을 하기의 GABA_A 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 대뇌 피질 조직을 절개하고, 25부피(w/v)의 0.05M 트리스 HCl 완충액(4℃에서 pH 7.4)중에서 균질화시켰다. 조직 균질화물을 20초 동안 20,000 x g로 냉각(4℃)하에서 원심분리하였다. 상청액을 경사분리하고, 펠릿을 동일한 부피의 완충액중에서 재균질화시키고, 20,000 x g로 다시 원심분리하였다. 상청액을 경사분리하고, 펠릿을 -20℃에서 밤새 동결시켰다. 그 후, 펠릿을 해동시키고, 25부피(최초의 wt/vol)의 완충액중에서 재균질화시키고, 상기 과정을 2회 반복하였다. 상기 펠릿을 최종적으로 50부피(w/vol)의 0.05M 트리스 HCl 완충액(40℃에서 pH 7.4)에 재현탁시켰다.

인큐베이션은 100ml의 조직 균질화물, 100ml의 방사성 리간드 0.5nM (^3H -RO15-1788 [^3H -플루마제닐] 특이적 활성 80Ci/mmol), 약물 또는 차단제, 및 총 부피를 500ml로 맞추기 위한 완충액을 함유한다. 4℃에서 30분 동안 인큐베이션을 수행하고, GFB 여과기를 통해 신속하게 여과하여, 유리 및 결합 리간드를 분리하였다. 필터를 새로운 0.05M 트리스 HCl 완충액(4℃에서 pH7.4)으로 2회 세척하고, 액체 신틸레이션 계수기로 계수하였다. 1.0mM 디아제팜을 일부 튜브에 첨가하여, 비특이적 결합을 측정하였다. 데이터를 3배수로 측정하여 수집하고, 총 특이적 결합의 평균 및 억제 %를 계산하였다. 총 특이적 결합 = 총 결합 - 비특이적 결합. 어떤 경우에는, 비표지된 약물의 양을 변화시키고, 결합의 총 이동 곡선(displacement curve)을 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 (I)의 화합물은 통상적인 약제학적으로 허용되는 비독성 담체, 보조약 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 분무에 의해, 또는 직장내로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 비경구적이라는 용어는 피하 주사, 정맥내, 근내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형이 제공된다. 하나 이상의 화학식 (I)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 (I)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 정제, 트로키, 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 대해 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 맛있는 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 비독성 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제로는 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 불활성 희석제; 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립화 및 봉해용 약제; 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아라비아 고무와 같은 결합제; 및 예를 들어, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제가 있다. 상기 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸친 지속 작용을 제공하기 위하여 공지된 기술로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 예를 들어, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 같은 불활성 고형 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 예를 들어, 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브유와 같은 물 또는 유성 매질과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아라비아 고무와 같은 현탁제이며; 분산제 또는 습윤제는 천연 인지질, 예를 들어 레시틴, 지방산과 알킬렌 산화물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 장쇄 지방족 알코올과 에틸렌 산화물의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 1종 이상의 보존제, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 자당 또는 사카린과 같은 1종 이상의 감미제를 함유할 수 있다.

유성 현탁액은 예를 들어, 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유와 같은 식물유, 유동 파라핀과 같은 광물유중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 상기 유성 현탁액은 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 점증제를 함유할 수 있다. 상기에 언급된 감미제 및 향미제를 첨가하여, 맛있는 경구용 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 산화 방지제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

물의 첨가에 의해 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 1종 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기에 언급된 것에 의해 예시된다. 감미제, 향미제 또는 착색제와 같은 추가의 부형제도 존재할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 예를 들어, 올리브유 또는 아라키스유와 같은 식물유, 유동 파라핀과 같은 광물유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 고무, 예를 들어 아라비아 고무 또는 트래거캔스 고무, 천연 인지질, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨, 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 에틸렌 산화물과 상기 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 또한, 에멀션은 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 자당과 같은 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점화제, 보존제, 향미제 및 착색제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 무균의 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기에 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 상기 무균의 주사용 제제는, 또한 예를 들어, 1,3-부탄디올중의 용액과 같이, 비경구적으로 허용되는 비독성의 희석제 또는 용매중의 무균의 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매중에는 물, 링거 용액 및 염화 나트륨 등장액이 있다. 또한, 무균의 불휘발성유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하는 자극성이 적은 임의의 불휘발성유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제에 이용된다.

화학식 (I)의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은, 실온에서는 고체이지만, 직장내 온도에서는 액체가 되므로, 직장내에서 용해되어 약물을 방출시키는 적합한 비독성 부형제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질로는 코코아버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

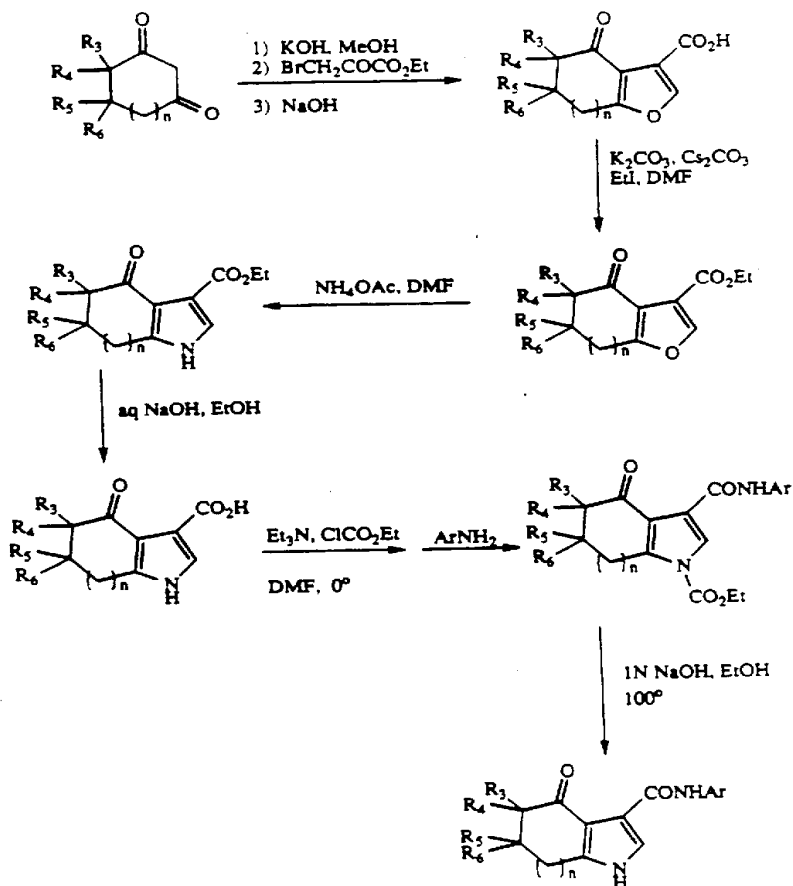
화학식 (I)의 화합물은 무균 매질중에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 약물은, 비히클 및 사용된 농도에 따라 비히클중에 현탁되거나 용해된다. 유리하게는, 국소 마취제와 같은 보조약, 보존제 및 완충제가 비히클 중에 용해될 수 있다.


하루에 체중 1kg 당 약 0.1 내지 약 140mg의 용량 수준이 상기 제시된 질환의 치료에 유용하다(하루에 환자당 약 0.5mg 내지 7g). 담체 물질과 배합되어, 단일 용량 형태를 형성하기 위한 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 용량 단위 형태는 일반적으로 약 1 내지 500mg의 활성 성분을 함유한다.

그러나, 일부 특정 환자를 위한 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설율, 약물 병용, 및 치료중인 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

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

반응식 I

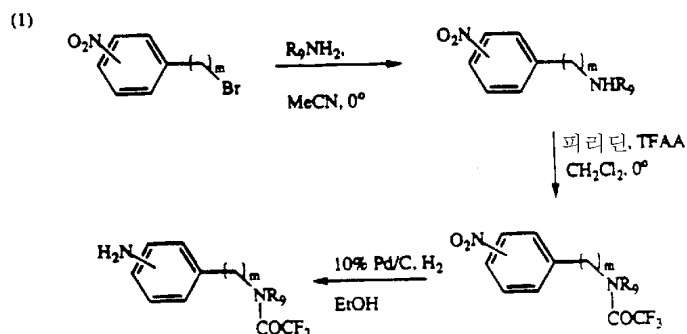


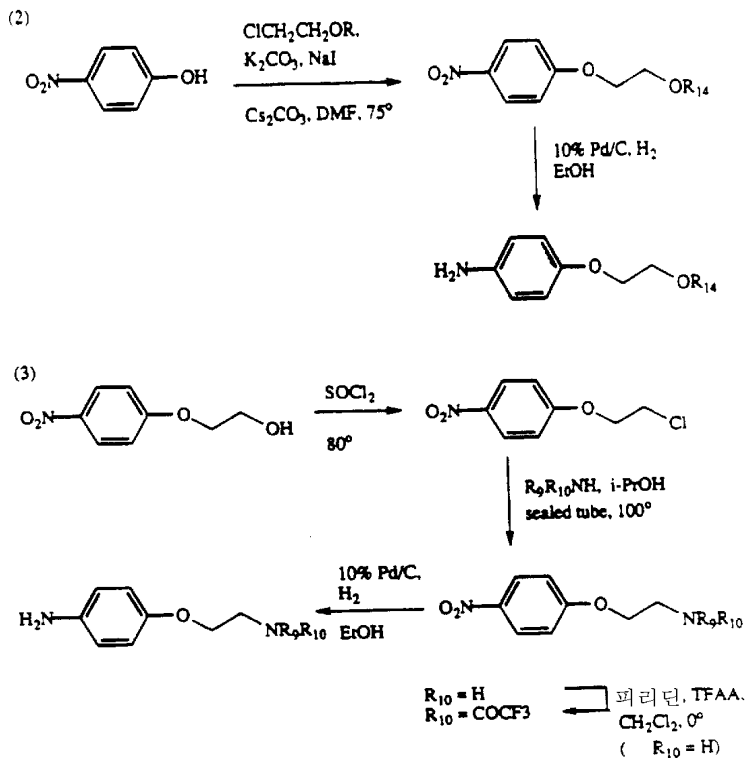
상기 식에서, Ar은 이며, 여기에서 Q, W, k, m, n, Z, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 상기에 정의된 바와 같다.

당업자는 출발 물질을 변화시키고, 추가적인 단계를 사용하여, 하기 실시예에 의해 제시된 바와 같이, 본 발명에 포함되는 화합물을 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

어떤 경우에는, 상기 일부 변화를 이루기 위해, 특정한 반응성 작용기의 보호가 필요할 수 있다. 일반적으로, 이러한 보호기에 대한 필요성, 및 이러한 기를 부착 및 제거하는데 필요한 조건은 유기 합성 분야의 당업자에게 명백히 이해될 것이다. 다양하게 보호된 아닐린 유도체 제조의 대표적인 예는 하기 반응식 (II)의 (1), (2) 및 (3)에 도시되어 있다.

반응식 II





본 출원에 기재된 특허를 포함한 모든 논문 및 문헌들 전체는 본원에 참고 문헌으로 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 제한하지 않는 하기 실시예에 의해 추가로 설명될 것이다.

실시예

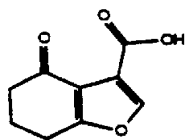
실시예 1

출발 물질 및 중간체의 제조

출발 물질 및 다양한 중간체는 시중 공급처로부터 구입하거나, 시판되는 유기 화합물로부터 제조하거나, 잘 공지된 합성 방법으로 제조될 수 있다.

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

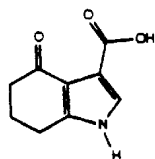
1. 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산



4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산을 하기 방법에 따라 제조하였다. 수산화 칼륨(345g, 6.15mol)을 메틸 알코올(1.2L)중에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 서서히 가열하여 용해시킨 메틸 알코올(1.2L)중의 시클로헥산디온(714g, 6.15mol)의 용액을 차가운 KOH 교반 용액에 2시간에 걸쳐 적가하였다. 그 후, 메틸 알코올(1.5L)중의 에틸 브로모피루베이트(1200g, 6.15mol) 용액을 3시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 14.5시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수욕에 의해 냉각한 후, 물(984mL)중의 수산화 나트륨(492g, 12.4mmol) 용액을 2.5시간에 걸쳐 적가하였다. 15.5시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 상기 반응 혼합물을 500g의 얼음을 첨가한 빙수욕에서

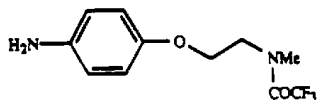
냉각시키고, 진한 염산(약 1L)으로 생성 혼합물을 pH 1로 산성화시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 1L의 얼음을 첨가하고, 침전물을 여과시키고, 빙수(3 x 200mL)로 세척하고, 75℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(560g)(m.p. 137 내지 138℃)을 수득하였다.

2. 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트



N,N-디메틸포름아미드(9.0L)중의 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(640g, 3.55mol), 탄산 칼륨(1.7kg, 10.65mol) 및 탄산 세슘(100g, 0.32mol)의 교반 혼합물에 요오도에탄(1250g, 8.01mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 여과시키고, 상기 고형물을 에틸 아세테이트로 행구고, 여과물을 진공하에서 농축시켰다. 물(2L)을 첨가한 후, 에틸 아세테이트(2 x 2L)로 추출하고; 수집된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란-3-카르복실산(642g)을 수득하였다. N,N-디메틸포름아미드(320mL)중의 상기 에스테르(640g, 3.07mol) 및 암모늄 아세테이트(426g, 5.53mol)의 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 빙수(2.5L)를 첨가하고, 디클로로메탄(2 x 3L)으로 추출하고; 수집된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트(357g)을 수득하였다. 에틸 알코올(250mL)중의 상기 에스테르(170g, 0.82mol)와 물(1L)중의 수산화 나트륨(165g, 4.1mol) 용액의 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 진한 염산(350mL)을 적가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 냉각수(3 x)로 세척하고, 75℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로인돌-3-카르복실레이트(125g)(m.p. 269 내지 270℃)를 수득하였다.

3. 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)아닐린



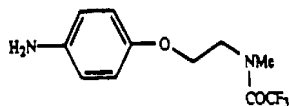
아세트니트릴(60ml)중의 p-니트로벤질브로마이드(5.40g, 25mmol) 용액을 0℃에서 아세트니트릴(50mL)중의 메틸아민(65mL, 40중량%, 0.75mol) 교반 수용액에 적가하였다. 15분 동안 더 교반시킨 후, 상기 용액을 염수에 붓고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 수집된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-(메틸아미노메틸)니트로벤젠(4.04g)을 수득하였다.

디클로로메탄(10mL)중의 트리플루오르아세트산 무수물(4.46mL, 31.6mmol) 용액을 0℃에서 디클로로메탄(25mL)중의 4-(메틸아미노메틸)니트로벤젠(4.04g, 24.3mmol) 및 피리딘(2.16mL, 26.7mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 30분 동안 더 교반시킨 후, 상기 용액을 수성 3.6N 염산에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)]니트로벤젠(6.55g)을 수득하였다.

미정제 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(50PSI)하에 진탕시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공하에 농축시켜 4-[N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)아닐린(5.75g)을 수득하였다.

3-아미노알킬아닐린을 상기 반응식 (II)의 (1)에 일반적으로 기재된 과정에 따라 유사한 방식으로 제조하였다.

4. 4-아미노-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠



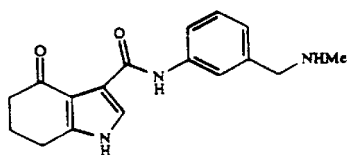
N,N-디메틸포름아미드(10ml)중의 p-니트로페놀(1.39g, 10mmol), 2-클로로에톡시트리메틸실란(3.2ml, 20mmol), 탄산 칼륨(4.15g, 30mmol), 탄산 세슘(163mg, 0.5mmol) 및 요오드화 나트륨(149mg, 1mmol)의 혼합물을 75℃에서 19.5 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 여과시켰다. 상기 여과물을 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 세척한 후, 물로 2회 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시키고, 실리카 겔(1:1 에틸 아세테이트/헥산)상에서 정제하여 4-니트로-(2-히드록시에톡시)벤젠(1.25g)을 수득하였다.

염화 티오닐(10mL)중의 4-니트로-(2-히드록시에톡시)벤젠(1.13g, 6.2mmol)을 3시간 동안 가열 환류시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 빙수욕에서 냉각시킨 후, 중탄산 나트륨 포화 수용액을 첨가하고, 침전물을 수집하여, 물로 세척하고, 건조시켜, 4-니트로-(2-클로로에톡시)벤젠(909mg)을 수득하였다.

이소프로필 알코올(15mL)중의 4-니트로-(2-클로로에톡시)벤젠(781mg, 3.9mmol) 및 메틸아민(15mL, 40중량%) 혼합물의 수용액을 100℃의 밀봉된 관에서 4시간 동안 가열하였다. 빙수욕에서 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 염수에 붓고, 디클로로메탄으로 2회 추출시키고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜, 4-니트로-(2-메틸아미노에톡시)벤젠(697mg)을 수득하였다.

0℃에서 디클로로메탄(5mL)중의 4-니트로-(2-메틸아미노에톡시)벤젠(766mg, 3.9mmol) 및 피리딘(0.35mL, 4.29mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(0.72mL, 5.08mmol)을 적가하였다. 0℃에서 3.5시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 1.2N 염산 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기 층을 포화된 중탄산 나트륨 및 염수로 차례로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 4-니트로-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠(1.06g)을 수득하였다. 상기 니트로 화합물을 파르 병에서 에틸 알코올(18mL)중의 10% 탄소상 팔라듐으로 수소(55PSI)하에서 2.25시간 동안 처리하여, 4-아미노-(N-트리플루오로아세틸-2-메틸아미노에톡시)벤젠(709mg)을 수득하였다.

실시예 2



(화합물 1)

0℃에서 N,N-디메틸포름아미드(5mL)중의 4-옥소-4,5,6,7,-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복실산(100mg, 0.6mmol) 및 트리에틸아민(0.15mL, 1.1 mmol)의 교반 용액에 에틸 클로로포르메이트(0.1mL, 1.1mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 더 교반시킨 후, 3-(N-트리플루오로아세틸-(메틸아미노메틸)아닐린(0.3g, 1.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시킨 후, 염화 암모늄 포화 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 그 후, 수집된 유기 층을 염수, 2N 염산 수용액, 염수로 차례로 세척한 후, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 15% 중탄산 나트륨 수용액(5mL) 및 메틸 알코올(3mL)을 첨가한 후, 3시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 상기 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7,-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(m.p. 130 내지 132℃)를 수득하였다.

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℃.
- (b) N-[4-(히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 245 내지 247℃.
- (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℃.
- (e) N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 164 내지 165℃.
- (f) N-[4-(아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 6): mp > 200℃(d).
- (g) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 217 내지 219℃.
- (h) N-[2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 3): mp 186 내지 188℃.
- (i) N-{4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 204 내지 206℃.
- (j) N-[4-(에틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 194 내지 195℃.
- (k) N-[4-(이소프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 164 내지 166℃.
- (l) N-[4-(시클로프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 5): mp 171 내지 173℃.
- (m) N-[4-(디메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 216 내지 218℃.
- (n) N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 85 내지 90℃.
- (o) N-[4-(2-메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 4): mp 197 내지 200℃.
- (p) N-[4-(메톡시메틸)페닐]-4-옥소-5,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드.
- (q) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드(화합물 7): mp 173 내지 175℃.
- (r) N-{4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]}-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 159 내지 161℃.
- (s) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 217 내지 219℃.
- (t) N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 260 내지 262℃.
- (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℃.

(v) N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 172 내지 174℃.

(w) N-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 268 내지 270℃.

(x) N-[3-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 8): mp 233 내지 235℃.

(y) N-[4-(히드록시메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 245 내지 247℃.

(z) N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 230 내지 232℃.

(aa) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 10): mp 248 내지 249℃.

(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℃.

(cc) N-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-일)-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드: mp 216℃.

(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℃.

(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℃.

(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℃.

(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℃.

(jj) N-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헵타[b]피롤-3-카르복사미드: mp 210 내지 212℃.

(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 299℃.

(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℃.

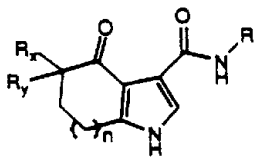
(rr) N-[(2-히드록시에톡시)피리드-5-일]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드(화합물 15): mp 221 내지 223℃.

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

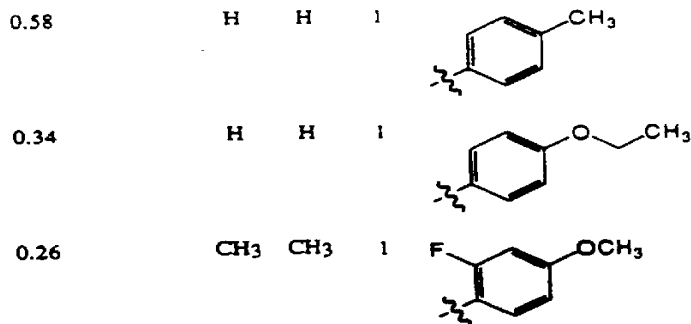
실시예 4

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

(화학식 II)



물에 대한 용해도 (μg/ml)	R _x	R _y	n	R
23	H	H	1	
203	H	H	1	
143	H	H	2	
15	H	H	1	
1.0	H	H	1	

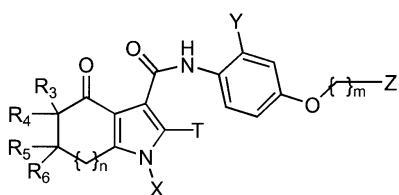


본 발명의 화합물 및 이를 제조하고 사용하는 방법 및 과정을, 당업자가 본 발명과 동일한 화합물을 제조하고 사용할 수 있도록, 충분하고, 명백하고, 간결하고 정확한 용어로 설명하였다. 상기는 본 발명의 바람직한 구체예를 설명한 것이며, 이들의 변형은 청구항에 기재된 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않을 것이라는 것을 알 수 있다. 본 발명의 요지를 특별히 지적하고, 명백하게 청구하기 위해 하기 청구범위로 본 명세서를 마무리한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



$\text{---}(\text{---})_n\text{---}$ 및 $\text{---}(\text{---})_m\text{---}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 탄소 사슬을 나타내며 (여기에서, m은 0, 1, 2 또는 3이고; n은 1 또는 2임);

T는 할로젠, 수소, 히드록실, 아미노 또는 탄소수가 1 내지 6개인 알콕시이며;

X는 수소, 히드록실, 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬이며;

Z는 아미노, 모노 또는 디알킬아미노 (여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임), 또는 $\text{NR}_9\text{COR}_{10}$ (여기에서, R_9 및 R_{10} 은 동일하거나 상이하며, 수소, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임)이며;

R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 는 동일하거나 상이하며, 수소, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, $-\text{COR}_{11}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ (여기에서, R_{11} 은 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임), 또는 $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ (여기에서, R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬, 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜이거나, $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 은 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 N-알킬 피페라지닐인 헤테로고리기를 형성함)로부터 선택되거나;

R_3 와 R_4 는 함께 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 형성할 수 있거나;

R_5 와 R_6 는 함께 탄소수가 3 내지 7개인 고리 부분을 형성할 수 있으며;

R_3 , R_4 , R_5 또는 R_6 치환기, 또는 이의 일부를 형성하는 각각의 알킬기는 독립적으로 히드록시, 또는 모노 또는 디알킬아미노 (여기에서, 각각의 알킬은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 탄소수가 3 내지 7개인 시클로알킬임)로 치환될 수 있으며;

Y는 수소 또는 할로젠이다.

청구항 2.

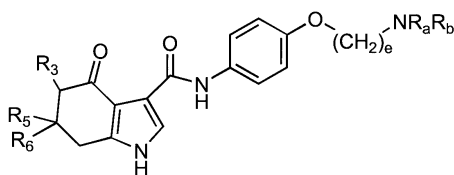
제 1항에 있어서, X와 T가 둘 모두 수소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

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

청구항 4.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

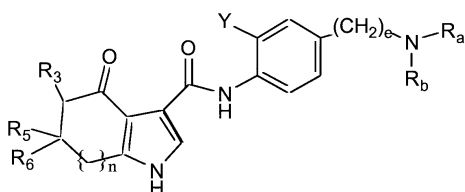
R_3 , R_5 및 R_6 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며;

R_a 및 R_b 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며;

e는 2 내지 3의 정수이다.

청구항 5.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

n 은 1 또는 2이며;

R_3 , R_5 및 R_6 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R_a 는 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - 7 시클로알킬이며;

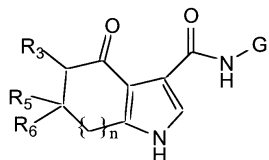
R_b 는 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 $(C_1$ - C_6 알킬)-CO-이고;

Y 는 수소 또는 할로젠이며;

e 는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 6.

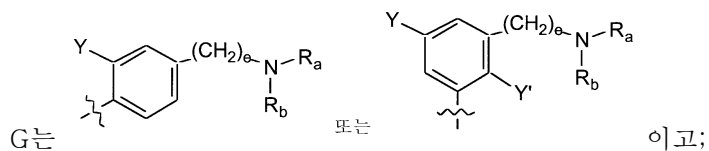
하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

n 은 1 또는 2이고;

R_3 , R_5 및 R_6 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며;



R_a 는 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - 7 시클로알킬이며;

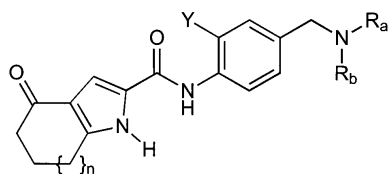
R_b 는 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 $(C_1$ - C_6 알킬)-CO-이고;

Y 및 Y' 는 독립적으로 수소 또는 할로젠이며;

e 는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 7.

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

R_a는 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃₋₇ 시클로알킬이며;

R_b는 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 (C₁-C₆ 알킬)-CO-이고;

Y는 수소 또는 할로젠이다.

청구항 8.

제 5항에 있어서, 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[2-플루오로-4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-{4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(에틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(이소프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(시클로프로필아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(디메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(2-아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(2-메틸아미노에틸)페닐]-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-시클로헥타[b]피롤-3-카르복사미드;

N-{4-[N-아세틸-(메틸아미노메틸)페닐]}-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드;

N-[3-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드; 및

N-[4-(메틸아미노메틸)페닐]-4-옥소-6,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-3-카르복사미드