(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 487/06

(45) 공고일자 2004년09월30일
(11) 등록번호 10-0450313
(24) 등록일자 2004년09월16일

(21) 출원번호 10-2002-0012699
(22) 출원일자 2002년03월09일

(65) 공개번호 10-2002-0072782
(43) 공개일자 2002년09월18일

(30) 우선권주장 01.03293 2001년03월12일 프랑스(FR)

(73) 특허권자
르 라보레또레 쎄르비에르
프랑스 꾸르베브와 세덱스 쁠라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자
위에르즈빅키,미셸
프랑스78620레탕라빌르레지당스뒤슈멩파베8

부싸르,마리-프랑스와즈
프랑스78124마레일쉬르몰드르루트드마레일몽탱빌르11

루쏘,안느
프랑스91160롱쥐모레지당스푀플러래21

부탱,장-알베르
프랑스92150쉬레느뤼로제살랑그로28

델라그랑제,필리페
프랑스92130이씰르몰리노불르바르데프레레브아진24

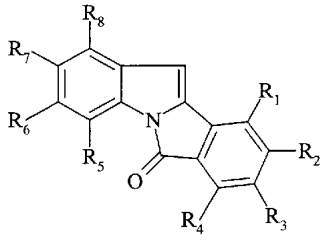
(74) 대리인
남상선

심사관 : 정영자

(54) 이소인돌로인돌론 화합물, 이들의 제조 방법, 및 이들을함유하는 약제 조성물

요약

하기 화학식(I)의 화합물, 이들의 광학 이성질체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염 및 의약:



(I)

상기 식에서,
* R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, 및 R_8은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자이거나, 알킬, 아릴알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴알콕시, 아실옥시, 아릴카르보닐옥시, 카르복시알킬, 또는 카르복시기이며,
* R_7은 수소 원자 또는 히드록시, 알콕시, 아릴알콕시, 아실옥시, 아릴카르보닐옥시기이거나,

* R_1 내지 R_8 기중 하나는 이것에 인접한 R_1 내지 R_8 기중 다른 하나와 함께 알킬렌디옥시기를 형성하며,
단, - R_1 내지 R_8 기중 하나 이상이 히드록시, 알콕시, 아실옥시, 또는 아릴카르보닐옥시기이고,
- 화학식(I)의 화합물은 1,3-디메톡시- *6H* -이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온이 아니다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

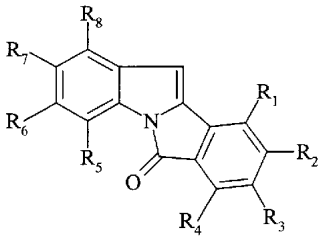
본 발명은 새로운 이소인돌로인돌론 화합물, 이들의 제조 방법 및 이들을 함유하는 약제 조성물, 뿐만 아니라 멜라토닌 작용계 질환의 치료에 대한 이들의 용도에 관한 것이다.
많은 이소인돌로인돌론 화합물이 문헌들, 특히 문헌[참조: Tetrahedron 1993, 49(1), 151-164]에 기재되어 있으나, 이들 화합물에 대한 어떠한 약리학적 활성도 기재되어 있지 않다.
본 발명의 화합물은 신규하며, 멜라토닌 작용 수용체에 관하여 매우 가치있는 약리학적 성질을 나타낸다.
지난 10여년간 많은 연구들은 많은 생리병태 현상 및 일간 리듬(circadian rhythm)의 조절에서 멜라토닌(N-아세틸-5-메톡시트립타민)의 기본적인 역할을 입증하였으나, 멜라토닌은 신속하게 대사된다는 사실때문에, 다소 짧은 반감기를 갖는다. 따라서, 대사적으로 보다 안정하고 작용제 또는 길항제 특성을 가지며 그 치 료 효과가 호르몬 그 자체의 효과 보다 우수할 것으로 예측될 수 있는 멜라토닌 유사체를 임상의가 이용할 수 있게 하는 것이 주요 관심 대상이 된다.
일간 리듬 장애[참조: J. Neurosurg. 1985, 63, pp321-341] 및 수면 장애[참조: Psychopharmacology, 1990, 100, pp222-226]에 부가하여, 멜라토닌 작용계의 리간드는 중추 신경계에 관하여 가치있는 약리학적 성질, 특히 항불안 및 항정신병 성질[참조: Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8(3-4), pp264-272], 및 진통 성질[참조: Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp222-223] 및 파킨슨병[참조: J. Neurosurg. 1985, 63, pp321-341] 및 알츠하이머병[참조: Brain Research, 1990, 528, pp170-174]의 치료에 대해서도 가치있는 약리학적 성질을 갖는다. 또한 상기 화합물은 특정 암[참조: Melatonin-Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp164-165], 배란[참조: Science 1987, 227, pp714-720], 당뇨병[참조: Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp359-364]에 관한 활성, 및 비만의 치료[참조: International Journal of Eating Disorders, 1996, 20(4), pp443-446]에서 활성을 나타내었다.
이러한 다양한 효과는 특이적 멜라토닌 수용체의 매개에 의해 발휘된다. 분자 생물학적 연구는 상기 호르몬과 결합할 수 있는 많은 수용체 서브타입의 존재를 입증하였다[참조: Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p50; WO 97 04094]. 이들 수용체중 일부는 포유동물을 포함하는 여러가지 종에 위치하며 이에 특징적일 수 있다. 이들 수용체의 생리적 기능을 보다 잘 이해할 수 있기 위해서는, 특이적 리간드를 이용하는 것이 매우 유리하다. 더욱이, 이러한 화합물은 이들 수용체중 하 나 또는 또다른 것과 선택적으로 상호작용함으로써, 일부 상기에서 기술된 멜라토닌 작용계와 관련된 질환의 치료에서 임상의를 위한 우수한 의약이 될 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 멜라토닌에 대한 강한 친화성 및 MT_3 타입 부위에 현저한 선택성을 나타내어 우수한 치료 효과를 갖는 신규한 이소인돌로인돌론 화합물, 이들의 제조 방법, 이를 포함하는 약제 조성물, 및 멜라토닌 작용계 질환의 치료에 대한 이들의 용도를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 화합물은 신규할 뿐만 아니라, 멜라토닌 수용체에 대해 강한 친화성 및 MT_3 타입의 부위에 현저한 선택성을 나타낸다.
본 발명은 특히 하기 화학식(I)의 화합물, 존재하는 경우 이들의 광학 이성질체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서,

* R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, 및 R_8은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원 자이거나, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 아릴-(C_1-C_6)알킬기(여기서, 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있음), 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시기, 아릴-(C_1-C_6)알콕시기(여기서, 알콕시는 선형 또는 분지형일 수 있음), 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 카르복시-아릴(C_1-C_6)알킬기(여기서, 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있음), 또는 카르복시기이며,

* R_7은 수소 원자 또는 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시기, 아릴-(C_1-C_6)알콕시기(여기서, 알콕시는 선형 또는 분지형일 수 있음), 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시기, 또는 아릴카르보닐옥시기이거나,

* R_1 내지 R_8 기중 하나는 이것에 인접한 R_1 내지 R_8 기중 다른 하나와 함께 (C_1-C_2)알킬렌디옥시기를 형성하며,

단, - R_1 내지 R_8 기중 하나 이상이 히드록시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시, 또는 아릴카르보닐옥시기이고,

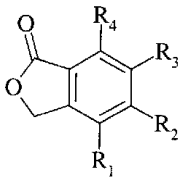
- 화학식(I)의 화합물은 1,3-디메톡시-*6H*-이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온이 아니다.

'아릴'은 페닐, 비페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸로 이해되어야 하며, 각 기는 할로겐 원자 및 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬, 히드록시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)폴리할로알킬, 아미노(하나 이상의 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기로 치환되거나 치환되지 않음), 니트로, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실 및 (C_1-C_2)알킬렌디옥시로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 원자 또는 기에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

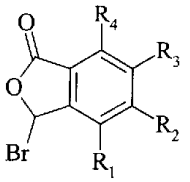
약제학적으로 허용되는 산으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 아스코르브산, 메탄설폰산, 캄포르산, 옥살산을 제한 없이 언급할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염기로서, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 트리에틸아민, 3차-부틸아민을 제한 없이 언급할 수 있다.

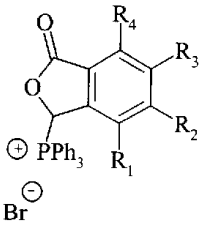
또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 화학식(II)의 화합물을 N-브로모석신이미드와 반응시켜 화학식(III)의 화합물을 수득하고, 이것을 트리페닐포스핀과 반응시켜 화학식(IV)의 화합물을 수득하며, 이것을 화학식(V)의 화합물과 반응시켜 화학식(VI)의 화합물을 수득하고, 이것에 환원제를 작용시켜 화학식(VII)의 화합물을 수득한 후, 고리화시켜 화학식(I)의 화합물을 수득하고, 이것을 필요에 따라 통상적인 정제 방법에 의해 정제시키고, 소망에 따라 통상적인 분리 방법에 의해 이것의 광학 이성질체로 분리시키고, 소망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다:



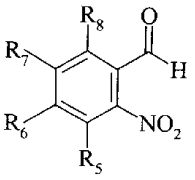
(II)



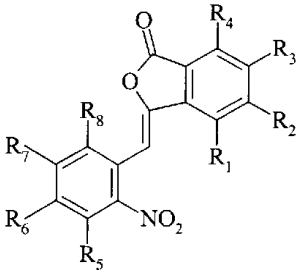
(III)



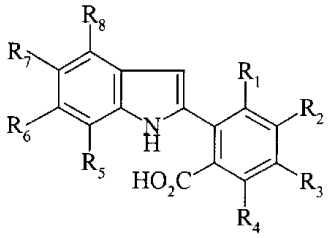
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 화합물 및 이들을 함유하는 약제 조성물은 멜라토닌 작용계 질환의 치료에 유용한 것으로 입증되었다.

본 발명의 화합물의 약리학적 연구는 사실상 이들이 비독성이고, 멜라토닌 수용체에 대해 높은 선택적 친화성을 가지며, 중추신경계에 관하여 상당한 활성을 갖는 것으로 입증되었고, 특히 이들은 수면 장애에 관한 치료적 성질, 항불안, 항정신병 및 진통 성질, 및 미소순환에 관련된 성질을 가지는 것으로 나타났으며, 이것으로 본 발명의 화합물이 스트레스, 수면 장애, 불안, 계절성 정동 장애 (seasonal affective disorder), 심혈관계 질환, 소화기계 질환, 비행 시차로 인한 불면증과 피로, 정신분열병, 공황 발작, 우울증, 식욕 장애, 비만, 불면증, 정신병, 간질, 당뇨병, 파킨슨병, 노인성 치매, 정상 또는 병리적 노화와 관련된 다양한 질환, 편두통, 기억상실, 알츠하이머병, 및 뇌순환 장애의 치료에 유용하다는 것이 입증될 수 있다. 또다른 활성 분야에서, 본 발명의 화합물은 성기능부전의 치료에 사용될 수 있고, 배란 억제 및 면역조절 성질을 가지며, 암의 치료에 사용 될 수 있는 것으로 생각된다.

본 화합물은 바람직하게는 계절성 정동 장애, 수면 장애, 심혈관계 질환, 비행 시차로 인한 불면증과 피로, 식욕 장애 및 비만의 치료에 사용될 것이다.

예를 들어, 본 화합물은 계절성 정동 장애 및 수면 장애의 치료에 사용될 것이다.

또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 배합하여 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제 조성물로서, 경구, 비경구, 경비, 경피, 직장, 설하, 안구 또는 호흡기 투여에 적합한 조성물, 특히 정제 또는 당의정, 설하정, 사셰(sachet), 파케(paquet), 젤라틴 캡슐, 글로세트(glossette), 로젠지, 좌약, 크림, 연고, 피부 겔, 및 음용 또는 주사용 앰플을 특히 언급할 수 있다.

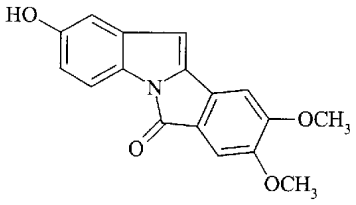
투여량은 환자의 성별, 연령 및 체중, 투여 경로, 치료 적응증 또는 가능하게는 관련 치료제의 성질에 따라 변화하며 1회 이상 투여하여 24시간당 0.1mg 내지 1g의 범위이다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일뿐 어떤 방식으로든 제한하는 것은 아니다.

사용된 출발 물질은 공지된 생성물 또는 공지된 제조 방법에 따라 제조된 생성물이다.

실시예에서 기술된 화합물의 구조는 통상적인 분광측정 기법(IR, NMR, 및 질량 분광법)에 따라 결정하였다.

실시예 1 : 2-히드록시-8,9-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온



단계 A *: 3-브로모-5,6-디메톡시프탈리드*

N-브로모석신이미드 12mmol을 디클로로메탄에 용해된 5,6-디메톡시프탈리드 10mmol에 첨가한 후, 반응 혼합물을 할로겐 램프로 비추고, 5시간 동안 가열 환류시켰다. 그 후, 혼합물을 실온에 이르게 하고, 여과한 후, 여액을 증발시키고, 톨루엔을 첨가하고, 수득된 현탁액을 여과하고 여액을 증발시켰다. 수득한 잔류물을 실리카를 통해 여과하여

예측 생성물을 수득하였다.

단계 B : (5,6-디메톡시프탈리딜)트리페닐포스포늄 브로마이드

트리페닐포스핀 10mmol을 톨루엔중의 상기 단계에서 수득한 화합물 용액 10mmol에 첨가한 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 회복시킨 후에, 혼합물을 여과한 후, 수득한 케이크를 세척하고 건조하여 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

단계 C : 3-(5-히드록시-2-니트로벤질리덴)-5,6-디메톡시프탈리드

디메틸포름아미드에 용해된 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드 10mmol에 트리에틸아민 10mmol을 첨가한 후, 상기 단계에서 수득한 화합물 10mmol을 나누어 첨가 하였다. 그 후, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 30분 동안 가열하고 후속하여 실온에 이르게 하고 증발시켰다. 그 후 에테르를 첨가하고 혼합물을 하룻밤 교반시킨 후 여과하였다. 수득한 케이크를 후속하여 세척하여 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 253℃

단계 D : 3-(2-아미노-5-히드록시벤질리덴)-5,6-디메톡시프탈리드

디메틸포름아미드중 상기 단계에서 기술한 화합물 용액(10mmol)을 라니 니켈 존재하에 34mmol의 수소가 흡수될 때까지 수소하에 두었다. 여과에 의해 촉매를 제거한 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 건조하여 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 231℃

단계 E : 2-(2-카르복시-4,5-디메톡시페닐)-5-히드록시인돌

1N 수산화 나트륨 수용액 20mmol을 에탄올중 상기 단계에서 기술한 화합물 용액 10mmol에 첨가한 후, 혼합물을 45분 동안 가열 환류시켰다. 0℃까지 냉각한 후, 혼합물을 1N 염산을 사용하여 pH를 1로 조정한 후, 실온에서 1시간 후에, 형성된 침전물을 여과한 후, 세척하고 건조하여 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 160℃

단계 F : 2-히드록시-8,9-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

딘-스타크(Dean-Stark) 장치가 장착된 플라스크에 톨루엔중의 상기 단계에서 수득한 화합물 용액 10mmol을 도입한 후, 파라-톨루엔설폰산 0.15mmol을 도입하였다. 하룻밤 환류시킨 후, 반응 혼합물을 실온에 이르게 한 후 여과하였다. 후속하여 케이크를 세척한 후 테트라히드로퓨란을 첨가하고, 현탁액을 여과하고 수득한 여액을 증발시키고 잔류물을 세척한 후 여과하여 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

원소 미량분석 :

	C %	H %	N %
이론치	69.15	4.44	4.74
실측치	69.05	4.18	4.98

실시예 2 : 2-히드록시-10-메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

4-메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 250℃

원소 미량분석 :

	C %	H %	N %
이론치	72.45	4.18	5.28
실측치	72.14	4.31	5.28

실시예 3 : 2-히드록시-7,10-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

4,7-디메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

원소 미량분석 :

	C %	H %	N %
이론치	69.15	4.44	4.74
실측치	68.80	4.52	4.81

실시예 4 : 2-히드록시-8-메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

6-메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 217℃

원소 미량분석 :

	C%	H%	N%
이론치	72.45	4.18	5.28
실측치	72.10	4.51	5.06

실시예 5 : 2,9-디히드록시-8-메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

5-히드록시-6-메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

실시예 6 : 2,8-디히드록시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

6-히드록시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

실시예 7 : 8-히드록시-2-메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

6-히드록시프탈리드 및 5-메톡시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 110℃

실시예 8 : 8-히드록시-2,3-메틸렌디옥시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

6-히드록시프탈리드 및 4,5-메틸렌디옥시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 80℃

실시예 9 : 2-히드록시-8,10-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

4,6-디메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : > 260℃

원소 미량분석 :

	C%	H%	N%
이론치	69.15	4.44	4.74
실측치	69.06	4.42	4.77

실시예 10 : 3-벤질-2-히드록시-8,10-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

4,6-디메톡시프탈리드 및 4-벤질-5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

실시예 11 : 2,7-디히드록시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

7-히드록시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

융점 : 250℃

실시예 12 : 2,7,10-트리히드록시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

4,7-디히드록시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

실시예 13 : 2,7-디히드록시-10-메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

7-히드록시-4-메톡시프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

실시예 14 : 1-카르복시에틸-8,9-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

5,6-디메톡시프탈리드 및 6-카르복시에틸-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

실시예 15 : 8-카르복시-7,9-디메틸-2-히드록시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온

6-카르복시-5,7-디메틸프탈리드 및 5-히드록시-2-니트로벤즈알데히드로부터 출발하여, 실시예 1에 기재된 방법에 따라 예측 생성물을 수득하였다.

본 발명의 화합물의 약리학적 연구

실시예 16 : 멜라토닌 MT_3 결합 부위와의 결합 연구

MT_3 부위와의 결합은 매우 신속한 결합 및 해리 속도론 및 조직 국재화(뇌)를 특징으로 한다.

MT_3 부위와의 결합 실험은 피. 폴(P. Paul) 등의 문헌[참조: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 290, 334]에 기재된 프로토콜에 따라 방사성 리간드로서 2-[^{125}I]요오도멜라토닌을 사용하여 햄스터 뇌막에 대하여 수행하였다. 상기 막을 2-[^{125}I]요오도멜라토닌과 함께 4℃의 온도에서, 상이한 농도의 시험 화합물로 30분간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 막을 신속하게 여과한 후, 여과 시스템을 사용하여 냉 완충액으로 세척하였다. 남아있는 방사능을 신틸레이션 계수기로 측정하였다.

본 발명의 화합물에 대해 측정된 IC_{50} 값은 MT_3 타입의 부위에 강한 친화성을 입증하며 이 값은 10nM 미만이다. 비교하면, 멜라토닌은 본 시험에서 45nM의 IC_{50} 을 나타내었다.

실시예 17 : 약제 조성물

활성 성분 10mg을 포함하는 정제 1000개를 제조하기 위한 조성

실시예 1의 화합물 ---------- 10g
히드록시프로필 셀룰로오스 ---------- 2g
밀 전분 ---------- 10g
락토오스 ---------- 100g
마그네슘 스테아레이트 ---------- 3g
탈크 ---------- 3g

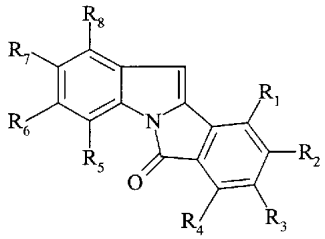
발명의 효과

본 발명에 따르면, 멜라토닌에 대한 강한 친화성 및 MT_3 타입 부위에 현저한 선택성을 나타내어 우수한 치료 효과를 갖는 신규한 이소인돌로인돌론 화합물, 이들의 제조 방법, 이를 포함하는 약제 조성물, 및 멜라토닌 작용계 질환의 치료에 대한 이들의 용도가 제공된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물, 존재하는 경우 이들의 광학 이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염:



(I)

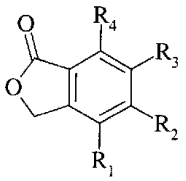
상기 식에서,
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, 및 R_8은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자이거나, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 아릴-(C_1-C_6)알킬기(여기서, 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있음), 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시기, 아릴-(C_1-C_6)알콕시기(여기서, 알콕시는 선형 또는 분지형일 수 있음), 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 카르복시-(C_1-C_6)알킬기(여기서, 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있음), 또는 카르복시기이며,
R_7은 수소 원자 또는 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시기, 아릴-(C_1-C_6)알콕시기(여기서, 알콕시는 선형 또는 분지형일 수 있음), 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시기, 또는 아릴카르보닐옥시기이거나,
R_1 내지 R_8 기중 하나는 이것에 인접한 R_1 내지 R_8 기중 다른 하나와 함께 (C_1-C_2)알킬렌디옥시기를 형성하며,
단, R_1 내지 R_8 기중 하나 이상이 히드록시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알콕시, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)아실옥시, 또는 아릴카르보닐옥시기이고,
화학식(I)의 화합물은 1,3-디메톡시-*6H*-이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온이 아니다.

청구항 2.

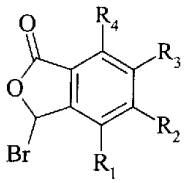
제 1항에 있어서, 2-히드록시-8,9-디메톡시이소인돌로[2,1-a]인돌-6-온임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물.

청구항 3.

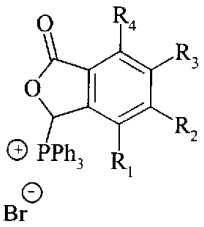
제 1항에 따른 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 화학식(II)의 화합물을 N-브로모석신이미드와 반응시켜 화학식(III)의 화합물을 수득하고, 이것을 트리페닐포스핀과 반응시켜 화학식(IV)의 화합물을 수득하며, 이것을 화학식(V)의 화합물과 반응시켜 화학식(VI)의 화합물을 수득하고, 이것에 환원제를 작용시켜 화학식(VII)의 화합물을 수득한 후, 고리화시켜 제 1항에 따른 화학식(I)의 화합물을 수득하고, 이것을 필요에 따라 통상적인 정제 방법에 의해 정제시키고, 소망에 따라 통상적인 분리 방법에 의해 이것의 광학 이성질체로 분리시키고, 소망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염으로 전환시키는 방법:



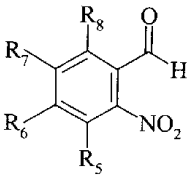
(II)



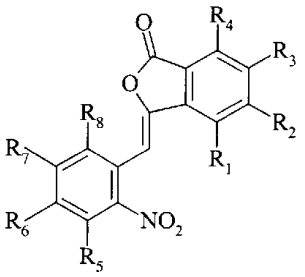
(III)



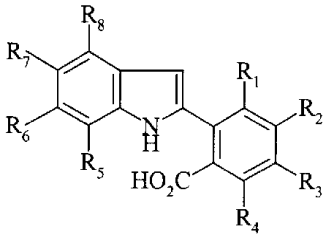
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 제 1항의 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.

청구항 4.

삭제