

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 403/14

(45) 공고일자 2005년03월07일
(11) 등록번호 10-0470692
(24) 등록일자 2005년01월28일

(21) 출원번호 10-2000-0060013
(22) 출원일자 2000년10월12일

(65) 공개번호 10-2001-0050984
(43) 공개일자 2001년06월25일

(30) 우선권주장 99.12668 1999년10월12일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 르 라보레토레 셰르비에르
프랑스 꾸르베브와 세텍스 뿔라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자 라비엘르, 질베르
프랑스에프-78170라셀르쎄클루아베뉴틸리1

몰레르, 올리비에르
프랑스에프-95300에네리플라스뒤노이에르12

밀란, 마르
프랑스에프-78230르뻬끄뤼뒤프레지당월슨19

뀌싸크, 디디에르
프랑스에프-78400샤뚜아베뉴구이드모파쌍34

드케인느, 안네
프랑스에프-78470쎄레미르슈브뢰쓰뤼드빠리103

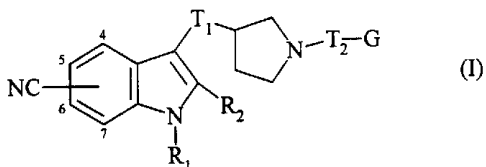
(74) 대리인 남상선

심사관 : 김희진

(54) 시아노-인돌 세로토닌 재흡수 억제 화합물, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제 조성물

요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다:

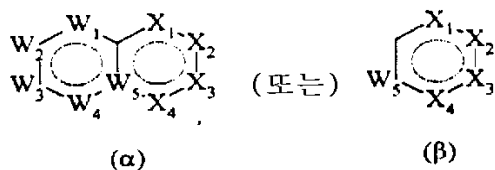


상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기를 나타내고,

T₁ 및 T₂는 각각 독립적으로 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬렌기를 나타내고,

G는 하기 화학식(α) 또는 (β)의 헤테로시클릭기를 나타내며:



여기에서,

W_1 내지 W_5 및 X_1 내지 X_4 는 화학적으로 안정한 기를 형성하도록 선택되며,

W_1 , W_2 및 W_3 은 각각 독립적으로 질소 원자 또는 CR_5 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_4 는 질소 원자 또는 CR_3 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_5 는 탄소 원자 또는 질소 원자를 나타내고,

X_1 은 결합, 질소 원자, 또는 CR_3 또는 NR_4 기를 나타내고,

X_2 내지 X_4 는 각각 독립적으로, CR_3 , NR_4 , CO, SR_4 또는 SO_2 기, 또는 산소, 황 또는 질소 원자를 나타내고,

R_3 는 수소 또는 할로젠 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)퍼할로알킬기, 니트로기 또는 아미노기(선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬 및 벤질로부터 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내고,

R_4 는 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 치환되거나 비치환된 아릴기 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬기를 나타내고,

R_5 는 R_3 기를 나타내거나, 두개의 인접하는 R_5 기는 이들을 지닌 탄소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 불포화된 모노시클릭 또는 바이시클릭기를 형성하는데, 이러한 기는 R_3 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환된다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 시아노-인돌 세로토닌 재흡수 억제 화합물, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

인돌 고리계와 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신 고리계의 결합을 특징으로 하는 화합물들은 세로토닌-재흡수 억제 특성이 있는 것으로 기술되어 있다(WO 9717343). 방향족 부분에서 치환된 인돌은 또한 특허 출원 EP 814 084에서 세로토닌-재흡수 부위의 수준에서의 활성에 대해 청구되었다. 관련 특성을 갖는 또 다른 화합물이 특허 출원 WO 9633710에 청구되어 있는데, 이는 벤조피란 구조를 갖는다.

세로토닌 재흡수 억제제는 이중 군의 치료제를 구성한다. 이들 억제제는 중추 뉴런 시냅스의 수준에서 세로토닌 결핍과 관련된 병변을 치료하는데 사용된다. 운반물질 또는 시냅스전 수용체로의 결합에 의한 세로토닌 재흡수 억제는 신경 전달을 회복시키는 수단이다.

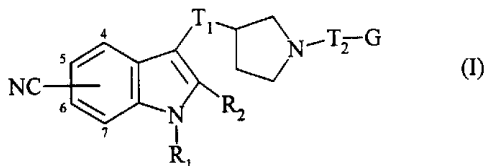
이러한 억제 특성을 갖는 화합물의 용도는 우울증 및 관련 질환(Annals of Pharmacotherapy, 1994, 28, 1359), 공황 발작 및 강박 장애(Human Psychopharmacology, 1995, 10, 5199)의 치료에 대한 트리스클릭 항우울제 또는 모노아민 옥시다아제 억제제의 용도의 대안이 될 수 있다. 이러한 약물학적 특성을 갖는 화합물의 효능(Journal of Psychopharmacology, 1994, 8, 238)은, 이러한 화합물이 우수한 내성을 가지며(International Clinical Psychopharmacology, 1995, 9 suppl. 4, 33), 사용하기에 보다 안전하다(Annals of Pharmacology, 상기 언급됨)는 사실에 의해 강화된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본원 발명의 화합물은 시아노기에 의해 벤젠 부분에서 치환되고, 3번 위치에서 N 치환된 3-피롤릴알킬기에 의해 치환된 인돌 고리계에 의해 특징된다. 이러한 신규한 구조는 화합물에 강력한 세로토닌 재흡수 억제 특성을 부여한다. 따라서, 이들 화합물은 우울증, 공황 발작, 강박 장애, 공포증, 약물 남용과 관련된 충동성 질환, 신경성 대식증 및 불안증의 치료에 치료학적으로 유용할 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 이의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염에 관한 것이다:

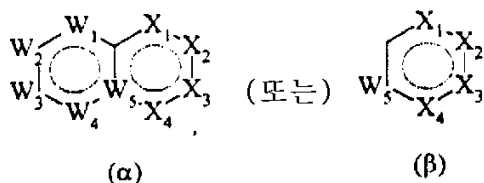


상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기를 나타내고,

T_1 및 T_2 는 각각 독립적으로 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬렌기를 나타내고,

G는 하기 화학식(α) 또는 (β)의 헤테로시클릭기를 나타내며:



여기에서,

W_1 내지 W_5 및 X_1 내지 X_4 는 화학적으로 안정한 기를 형성하도록 선택되고,

W_1 , W_2 및 W_3 는 각각 독립적으로 질소 원자 또는 CR_5 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_4 는 질소 원자 또는 CR_3 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_5 는 탄소 원자 또는 질소 원자를 나타내고,

X_1 은 결합, 질소 원자, 또는 CR_3 또는 NR_4 기를 나타내고,

X_2 내지 X_4 는 각각 독립적으로, CR_3 , NR_4 , CO, SR_4 또는 SO_2 기, 또는 산소, 황 또는 질소 원자를 나타내고,

R_3 는 수소 또는 할로젠 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)퍼할로알킬기, 니트로기 또는 아미노기(선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬 및 벤질로부터 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 치환되거나 비치환됨)를 나타내고,

R_4 는 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 치환되거나 비치환된 아릴기 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬기를 나타내고,

R_5 는 R_3 기를 나타내거나, 두개의 인접하는 R_5 기는 이들을 지닌 탄소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 함유하거나 함유하지 않는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 불포화된 모노시클릭 또는 바이시클릭기를 형성하고, 이러한 기는 R_3 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환된다.

상기 화학식(a) 및 (β)에는 하나 이상의 헤테로원자가 존재하며, 점선은 대상이 되는 기가 불포화 결합 또는 다수개의 컨주게이트되거나 컨주게이트되지 않은 불포화 결합을 함유할 수 있으며, 불포화 결합이 없는 경우에, 남아있는 원자가는 수소 원자에 의해 점유되고, (α) 및 (β)기는 이들 고리 접합점 중의 어느 하나에 의해 T₂에 연결되는 것으로 이해해야 한다.

약제학적으로 허용되는 산 중에는 비제한적 예로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 캄포르산 등이 언급될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염기 중에는 비제한적 예로서, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민, 3차-부틸아민 등이 언급될 수 있다.

아릴기는 페닐 또는 나프틸기를 의미하는 것으로 이해된다.

아릴 또는 아릴알킬기에 적용되는 "치환되거나 비치환된"이라는 표현은, 대상 기가 할로젠 원자, 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기, 히드록시기, 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)퍼할로알킬기, 니트로기 및 아미노기(선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기 및 벤질로부터 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 치환되거나 비치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환된다는 것을 의미한다.

유리하게는, 본 발명은 시아노기가 인돌 고리계의 5번 위치에 결합되어 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 유리한 일면은 시아노기가 인돌 고리계의 6번 위치에 결합되어 있는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

바람직하게는, 화학식(I)의 화합물에서, R₁ 및 R₂는 각각 수소 원자를 나타낸다.

본 발명의 바람직한 화합물은 T₁이 메틸렌 기인 화합물이다.

본 발명의 바람직한 아릴기는 페닐기이다.

본 발명의 바람직한 기 G에서, R₃, R₄ 및 R₅는 유리하게는 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기, 수소 원자 및 할로젠 원자로부터 선택된다.

본 발명의 바람직한 기 G중에는 하기와 같은 기들이 언급될 수 있으나, 이러한 기에 제한되는 것은 아니다:

2-푸릴; 2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2H)-퀴나졸리닐; 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일; 1-옥소-2(1H)-프탈라지닐; 7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일; 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-6-퀴놀리닐; 3-벤질-5-메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일; 1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-2H-1,2-벤즈이소티아졸-2-일; 1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-c]카르바졸-2(1H)-일; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[c]이소인돌-2-일; 3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐.

본 발명의 특히 유리한 일면은 R₁ 및 R₂가 각각 수소 원자를 나타내고, T₁이 메틸렌 기를 나타내고, T₂가 알킬렌 기(예를 들어, 메틸렌 또는 에틸렌)를 나타내고, G가 2-푸릴; 2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2H)-퀴나졸리닐; 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일; 1-옥소-2(1H)-프탈라지닐; 7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일; 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-6-퀴놀리닐; 3-벤질-5-메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일; 1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-2H-1,2-벤즈이소티아졸-2-일; 1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-c]카르바졸-2(1H)-일; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[c]이소인돌-2-일 및 3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐의 군으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

이들 화합물 중에서, 바람직한 것은 시아노기가 인돌 고리계의 5번 또는 6번 위치에 결합된 화합물, 특히 시아노기가 5번 위치에 결합된 화합물일 것이다.

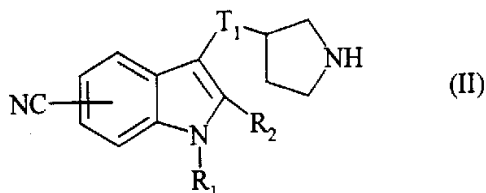
본 발명의 바람직한 화합물 중에서, 특히

- 3-((1-[2-(7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드; 및

- 3-((1-[2-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드가 언급될 수 있다.

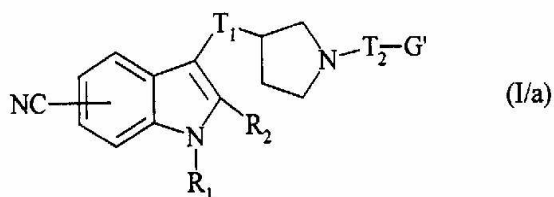
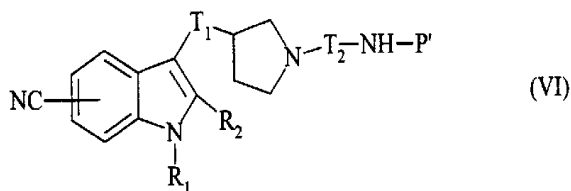
본 발명은 또한 하기 화학식(II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 이를 환원성 매질 중에서 하기 화학식(III)의 알데히드로 처리하거나, 염기성 매질 중에서 하기 화학식(IV)의 할로겐화 화합물로 처리하여 화학식(I)의 화합물을 수득하거나, 염기성 매질 중에서 하기 화학식(V)의 화합물로 처리하여 하기 화학식(VI)의 화합물을 수득하고, 일차 아민기를 탈보호시킨 후, 이 화학식(VI)의 화합물을 화학식(I)에 대해 정의된 기 G의 전구물질인 시클릭기로 축합시켜, 화학식(I)의 특징적인 하기 화학식(I/a)의 화합물을 수득하는 것을 특징으로 하는데, 이 화학식(I/a) 및 (I)의 화합물은

- 필요에 따라, 통상의 정제 기술에 따라 정제될 수 있으며,
- 경우에 따라, 통상의 분리 기술에 따라 이들의 이성질체로 분리되며,
- 필요에 따라, 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가 염으로 전환되는, 화학식(I)의 화합물의 제조방법에



관한 것이다:

OHC-T'₂-G (III) Hal-T₂-G (IV) Hal-T₂-NH-P' (V)



상기 식에서, R₁, R₂, T₁, T₂, 및 G는 상기 화학식(I)에 대해 정의된 바와 동일하며, T'₂는 결합 또는 선형 또는 분지형 (C₁-C₅)알킬렌기를 나타내며, Hal은 할로겐 원자이며, P'는 아민에 대한 보호기이며, G'는 화학식(I)의 G에 대해 정의된 바와 같고, G'는 질소 원자에 의해 T₂에 결합되는 것으로 이해된다. 본 발명은 또한 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식(I)의 화합물을 단독으로, 또는 하나 이상의 불활성의 비독성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와의 조합물로 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제 조성물 중에서, 특히 경구, 비경구 또는 비강 투여, 정제 또는 당의정, 설하 정제, 젤라틴 캡슐, 마름모꼴 정제, 좌제, 크림, 연고, 피부 젤 등으로 적합한 약제 조성물이 언급될 수 있다.

유용한 투여량은 환자의 연령 및 체중, 질환의 특성 및 중증도 및 경구, 비강, 직장 또는 비경구일 수 있는 투여 경로에 따라 달라진다. 단위 투여량은 일반적으로 치료를 목적으로 24 시간 당 1 내지 3회 투여로서 0.1 내지 500mg의 범위이다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로서, 이는 어떠한 식으로든 제한되지 않는다.

사용된 출발 물질은 공지된 생성물이거나 공지된 절차에 따라 제조된다.

제법 A : 3-[(3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴

70℃ 및 대기압에서, 0.32mol(96g)의 3-(1-벤질-3-피롤리디닐메틸)-1*H*-인돌-5-카르보니트릴(특히 출원 EP 610 134에 기술됨)을 20% 수산화팔라듐 슬러지를 함유하는 9.6g의 탄소(펠만 촉매) 및 에탄올 중의 0.32mol 염산의 존재하에 1.7ℓ의 에탄올 중에서 가수소분해시켰다. 이론량의 수소가 흡수된 후에, 촉매를 여과시키고 나서, 여액을 농축시켰다. 1*N* 수산화나트륨 용액에 의해 염기를 침전시키고, 이것을 디클로로메탄을 사용하여 추출시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

제법 B : 3차-부틸 2-브로모에틸카르바메이트

불활성 분위기하의 주위 온도에서, 100ml의 아세토니트릴에 62mmol(10g)의 *N*-(3차-부톡시카르보닐)에탄올아민을 용해시킨 용액을 제조하고, 이 용액에 74.5mmol(24.7g)의 테트라브로모메탄을 첨가하였다. 이후, 150ml의 아세토니트릴에 용해시킨 68.2mmol(17.9g)의 트리페닐포스핀을 적하하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필 에테르 중에 흡수시키고, 여과한 후, 여액을 농축시켜 표제 생성물을 수득하였다.

실시예 1 : 3-[(1-(2-푸릴메틸)-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 옥살레이트

불활성 분위기하의 주위 온도에서, 47.3mmol(10g)의 3-[3-피롤리디닐메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴(제법 A에서 기술됨)을 650ml의 1,2-디클로로에탄에 용해시킨 후, 47.3mmol(4.26g)의 푸르알데히드를 첨가하였다. 10분 동안 교반시키고, 66.2mmol(13.79g)의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 첨가하였다. 주위 온도에서 30분 방치시킨 후에, 350ml의 포화된 탄산수소나트륨 용액을 첨가하였다. 유기상을 분리시켜 내고, 물로 세정하여, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다.

용리액으로서 디클로로메탄/메탄올/암모니아 98/2/0.2의 혼합물을 사용하여 실리카 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 화합물을 에탄올 중의 옥살산 1당량에 의해 염으로 전환시켰다.

용융점: 120-122℃

원소 미량분석:

	C	H	N
계산치 %	63.79	5.35	10.63
실측치 %	63.54	5.58	10.37

실시예 2 : 3-[(1-(2-[2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2*H*)-퀴나졸리닐)에틸]-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

불활성 분위기하의 주위 온도에서, 47.3mmol(10g)의 3-[3-피롤리디닐메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴, 47.3mmol(9.97g)의 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1*H*,3*H*)-퀴나졸린디온 및 47.3mmol(3.73g)의 탄산수소나트륨을 100ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨 후, 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄중에 흡수시켰다. 유기상을 물로 세정한 후, 포화 염화나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올/암모니아 95/5/0.5의 혼합물을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 화합물을 에탄올 중의 염산 1당량에 의해 염으로 전환시켰다.

용융점: 152-154℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	64.07	5.38	15.57	7.8
실측치%	63.81	5.34	15.20	7.64

실시예 3 : 3-[(1-(2-[3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3*a*]피리딘-2(3*H*)-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1*H*,3*H*)-퀴나졸린디온을 2-(2-클로로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3(2*H*)-온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 140℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	62.48	5.48	19.87	8.38
실측치%	62.48	5.68	19.54	8.48

실시예 4 : 3-[(1-(2-[1-옥소-2(1 H)-프탈라지닐)에틸]-3-피롤리디닐) 메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1H,3H)-퀴나졸린디온을 2-(2-클로로에틸)-1(2H)-프탈라지논으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 125-127℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	66.43	5.57	16.14	8.17
실측치%	66.74	5.63	15.79	8.27

실시예 5 : 3-[(1-(2-(7-메틸-5-옥소-(5 H)-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일-에틸)-3-피롤리디닐) 메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1H,3H)-퀴나졸린디온을 6-(2-클로로에틸)-7-메틸-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 234-236℃

원소 미량분석:

	C	H	N	S	Cl
계산치%	60.85	5.33	15.43	7.06	7.81
실측치%	59.83	5.38	14.69	6.90	7.69

실시예 6 : 3-[(1-(2-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1 H-인돌-5-일)에틸)-3-피롤리디닐) 메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1H,3H)-퀴나졸린디온을 6-클로로-5-(2-클로로에틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 115-117℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	63.30	5.31	12.30	15.57
실측치%	63.57	5.42	12.06	15.27

실시예 7 : 3-[(1-(2-(2-옥소-2,3-디히드로-1 H-인돌-5-일)에틸)-3-피롤리디닐) 메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1H,3H)-퀴나졸린디온을 5-(2-클로로에틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 118-120℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	68.48	5.99	13.31	8.42
실측치%	68.85	6.30	12.81	8.50

실시예 8 : 3-[(1-(2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-6-퀴놀리닐)에틸)-3-피롤리디닐) 메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1*H*,3*H*)-퀴나졸린디온을 6-(2-브로모에틸)-3,4-디히드로-2(1*H*)-퀴놀리논으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 110℃(분해)

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	69.03	6.26	12.88	8.15
실측치%	69.10	6.40	12.31	8.19

실시예 9: 3-[(1-{2-[3-벤질-5-메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2*H*)-피리미디닐]에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1*H*,3*H*)-퀴나졸린디온을 1-벤질-3-(2-클로로에틸)-5-메틸-2,4-(1*H*,3*H*)-피리미딘디온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 130-132℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	66.72	6.00	13.89	7.03
실측치%	66.49	6.12	13.38	6.99

실시예 10: 3-[(1-{2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

단계 1: 3차-부틸 2-{3-[(5-시아노-1*H*-인돌-3-일)메틸]-1-피롤리디닐}에틸-카르바메이트

불활성 분위기하의 주위 온도에서, 47.3mmol(10g)의 3-[(3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴, 47.3mmol(9.95g)의 제법 B에서 기재된 생성물 및 1.55ml의 2-부타논을 함께 혼합한 후, 47.3mmol(4.45g)의 탄산수소나트륨을 첨가시키고, 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 가수분해하여 분리시킨 후, 유기상을 포화된 염화나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켜서, 여과하여 농축시켰다. 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올/암모니아 97/3/0.3의 혼합물을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 기대 생성물을 수득하였다.

단계 2: 3-[(1-(2-아미노에틸)-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴

주위 온도에서, 44.4mmol(5g)의 상기 단계에서 기재된 생성물을 150ml의 3N 염산과 100ml의 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 30분 동안 상기 온도에서 교반하였다. 두 상으로 분리시킨 후, 산성의 상을 농축시켰다. 잔류물을 0.1N 수산화나트륨 용액중에 흡수시킨 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 물로 세정한 다음, 포화된 염화나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 여과하여 농축시켜서 표제 생성물을 수득하였다.

단계 3: 3-[(1-{2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2*H*-이소인돌-2-일)에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

11.2mmol(3g)의 상기 단계에서 수득된 생성물, 12.3mmol(1.82g)의 프탈산 무수물과 28ml의 빙초산을 함께 연속해서 혼합하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하에 가열시킨 후, 아세트산을 증발시켰다. 잔류물을 0.1N 수산화나트륨 용액 중에 흡수시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 물로 세정한 다음, 다시 포화된 염화나트륨 용액으로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켜, 여과하여 농축시켰다. 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올/암모니아 97/3/0.3의 혼합물을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 생성물을 에탄올 중의 1 당량의 염산에 의해 염으로 전환시켰다.

용융점: 140-142℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	66.28	5.33	12.88	8.15
실측치%	65.68	5.42	12.30	8.32

실시예 11: 3-[(1-{2-(1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-2*H*-1,2-벤즈이소티아졸-2-일)에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1*H*-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 10에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 프탈산 무수물을 메틸 2-클로로술폰벤조에이트로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

실시예 12: 3-((1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2 H-벤조[e]이소인돌-2-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 10에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 프탈산 무수물을 나프토[1,2-*c*]푸란-1,3-디온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 112-116℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	69.34	5.20	11.55	7.31
실측치%	68.58	5.49	11.10	6.90

실시예 13: 3-[(1-{2-[6-메틸-1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]카르바졸-2(1 H)-일]에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 10에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 프탈산 무수물을 1H-푸로[3,4-*c*]카르바졸-1,3(6H)-디온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

용융점: 210-215℃

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	69.20	5.25	13.02	6.59
실측치%	68.70	5.21	12.65	6.87

실시예 14: 3-((1-[2-(3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2 H)-피리미디닐)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시에 2에 기재된 절차를 따르긴 하지만, 3-(2-클로로에틸)-2,4-(1H,3H)-퀴나졸린디온을 3-(2-클로로모에틸)-1,5-디메틸-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온으로 대체시켜, 기대 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl
계산치%	61.75	6.12	16.37	8.28
실측치%	61.31	6.54	15.94	8.08

하기 화합물을 상기와 동일한 방식으로 수득하였다:

실시예 15: 3-[(1-{2-[2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2 H)-퀴나졸리닐]에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 16: 3-((1-[2-(7-메틸-5-옥소-(5 H)-[1,3]티아졸로[3,2-*a*]피리미딘 -6-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 17: 3-((1-[2-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1 H-인돌-5-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 18: 3-((1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2 H-이소인돌-2-일)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 19: 3-[(1-{2-[6-메틸-1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-*c*]카르바졸-2(1 H)-일]에틸}-3-피롤리디닐)메틸]-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

실시예 20: 3-((1-[2-(3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2 H)-피리미디닐)에틸]-3-피롤리디닐)메틸)-1 H-인돌-6-카르보니트릴 히드로클로라이드

약물학적 연구

실시예 A : 래트의 세로토닌 재흡수 부위에 대한 친화성 측정

본 발명의 화합물의 친화성을 [^3H]-파록세틴과의 경쟁 실험에 의해 측정하였다. 전두 대뇌 피질로부터 막을 준비하여, 최종 부피 0.4ml의 0.25nM [^3H]-파록세틴 및 냉각된 리간드로, 25℃에서 2시간 동안 삼중 인큐베이팅시켰다. 인큐베이션 완충액은 50mM의 TRIS-HCl(pH 7.4), 120mM NaCl 및 5mM KCl을 함유하였다. 비특이적 결합을 10μM 시탈로프람(citalopram)을 사용하여 측정하였다. 인큐베이션 종료 시에, 혼합물을 필터를 통해 여과시키고, 5ml의 냉각된 완충액으로 3회 세정하였다. 필터상에 잔류하는 방사활성을 액체 섬광 계수에 의해 측정하였다. 결합 등온선을 비선형 회귀법으로 분석하여 IC_{50} 값을 측정하였다. 이 값을 첵-프루소프(Cheng-Prusoff) 식을 사용하여 해리 상수(K_i)로 전환시켰다:

$$K_i = \text{IC}_{50} / \{ (L/K_d) - 1 \}$$

상기 식에서, L은 [^3H]-파록세틴의 농도이며, K_d 는 해리 상수(0.13nM)이다.

본 발명의 화합물은 세로토닌 재흡수 부위에 대해 매우 높은 친화성을 갖는 것으로 나타났다.

실시예에 의하면, 실시예 6의 화합물의 친화성은 4.10^{-10}M 이었다.

실시예 B : 마우스의 마블-베링 테스트(marble-burying test)

본 테스트로서 마우스의 자발적 마블-베링 행동을 억제시키는 약제의 능력을 평가할 수 있는데, 이러한 억제능은 항우울증 및/또는 항충동 작용을 예측할 수 있게 한다. 실험일에 20 내지 25g의 무게가 나가는 NMRI 스트레인의 수컷 마우스를 5cm의 톱밥이 들어 있는 마크롤론 박스(Macrolon box)(30x18x19cm)에 개별적으로 넣고, 구멍난 플렉시글라스(plexiglass) 유리판으로 덮었다. 24개의 "타이거 아이(tiger's eyes)" 유리 대리석을 상기 박스 가장자리의 톱밥 상에 균일하게 분포시켰다. 30분 동안의 자유 탐사 후에 동물을 박스에서 꺼내서, 대리석이 묻은 동물의 수를 세었다.

결과 : 본 발명의 화합물은 마우스의 자발적 마블-베링 행동을 억제시키는 것으로 나타났다. 실시예에 의해, 실시예 6 및 7의 화합물의 ED_{50} (투여량 50에서의 효능)가 각각 3.8mg/kg 및 1.5mg/kg 이었다.

실시예 C : 약제 조성물

각각 10mg의 활성 성분을 함유하는 1000개의 정제를 제조하기 위한 제형

실시예 6의 화합물 10g

히드록시프로필 셀룰로오스 2g

밀 전분 10g

락토오스 100g

마그네슘 스테아레이트 3g

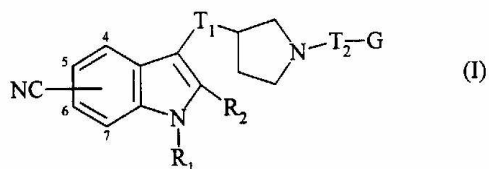
탈크 3g

발명의 효과

상기 본 발명의 화합물은 우울증, 공황발작, 강박 질환, 공포증, 약물 남용과 관련된 충동성 질환, 신경성대식증 및 불안증의 치료에 유용하다.

(57) 청구의 범위**청구항 1.**

하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염:

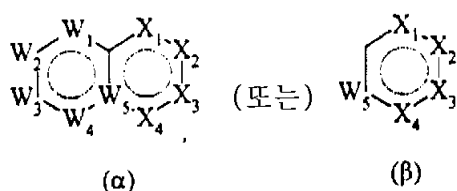


상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기를 나타내고,

T_1 및 T_2 는 각각 독립적으로 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬렌기를 나타내고,

G는 하기 화학식(α) 또는 (β)의 헤테로시클릭기를 나타내며:



여기에서,

W_1 내지 W_5 및 X_1 내지 X_4 는 화학적으로 안정한 기를 형성하도록 선택되며,

W_1 , W_2 및 W_3 은 각각 독립적으로 질소 원자 또는 CR_5 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_4 는 질소 원자, 또는 CR_3 , NR_4 또는 CO 기를 나타내고,

W_5 는 탄소 원자 또는 질소 원자를 나타내고,

X_1 은 결합, 질소 원자 또는 CR_3 또는 NR_4 기를 나타내고,

X_2 내지 X_4 는 각각 독립적으로 CR_3 , NR_4 , CO, SR_4 또는 SO_2 기, 또는 산소, 황 또는 질소 원자를 나타내고,

R_3 는 수소 또는 할로젠 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)퍼할로알킬기, 니트로기 또는 아미노기(선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬 및 벤질로부터 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 치환되거나 비치환됨)를 나타내고,

R_4 는 수소 원자, 또는 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 치환되거나 비치환된 아릴기 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬기를 나타내며, 여기서 아릴 또는 아릴알킬기에 적용되는 "치환되거나 비치환된"이라는 표현은, 대상 기가 할로젠 원자, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기, 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1-C_6)퍼할로알킬기, 니트로기 및 아미노기(선형 또는 분지형 (C_1-C_6)알킬기 및 벤질로부터 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 치환되거나 비치환됨)로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환된다는 것을 의미하고,

R_5 는 R_3 기를 나타내거나, 두개의 인접한 R_5 기는 이들을 지닌 탄소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 함유하거나 함유하지 않는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 불포화된 모노시클릭기 또는 바이시클릭기를 형성하고, 이러한 기는 R_3 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되며,

상기 화학식(α) 및 (β)에는 하나 이상의 헤테로원자가 존재하며, 점선은 대상이 되는 기가 불포화 결합 또는 다수개의 컨쥬게이트되거나 컨쥬게이트되지 않은 불포화 결합을 함유할 수 있으며, 불포화 결합이 없는 경우에, 남아있는 원자가는 수소 원자에 의해 점유되고, (α) 및 (β)기는 이들 고리 접합점 중의 어느 하나에 의해 T_2 에 연결된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 시아노기가 인돌 고리계의 5번 위치에 결합되어 있음을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 시아노기가 인돌 고리계의 6번 위치에 결합되어 있음을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 수소 원자를 나타냄을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, T₁이 메틸렌기를 나타냄을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, G가 2-푸릴; 2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2H)-퀴나졸리닐; 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일; 1-옥소-2(1H)-프탈라지닐; 7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일; 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-6-퀴놀리닐; 3-벤질-5-메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일; 1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-2H-1,2-벤즈이소티아졸-2-일; 1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-c]카르바졸-2(1H)-일; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[c]이소인돌-2-일 및 3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 수소 원자를 나타내고, T₁이 메틸렌 기를 나타내고, T₂가 알킬렌 기를 나타내고, G가 2-푸릴; 2,4-디옥소-1,4-디히드로-3(2H)-퀴나졸리닐; 3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일; 1-옥소-2(1H)-프탈라지닐; 7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일; 6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일; 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-6-퀴놀리닐; 3-벤질-5-메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일; 1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-2H-1,2-벤즈이소티아졸-2-일; 1,3-디옥소-3,6-디히드로피롤로[3,4-c]카르바졸-2(1H)-일; 1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-벤조[c]이소인돌-2-일 및 3,5-디메틸-2,6-디옥소-3,6-디히드로-1(2H)-피리미디닐로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, 시아노기가 인돌 고리계의 5번 위치에 결합되어 있음을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 9.

제 7 항에 있어서, 시아노기가 인돌 고리계의 6번 위치에 결합되어 있음을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 3-({1-[2-(7-메틸-5-옥소-5H-[1,3]티아졸로[3,2-a]피리미딘-6-일)에틸]-3-피롤리디닐}메틸)-1H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 3-({1-[2-(6-클로로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)에틸]-3-피롤리디닐}메틸)-1H-인돌-5-카르보니트릴 히드로클로라이드임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물.

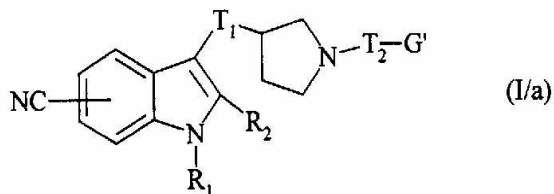
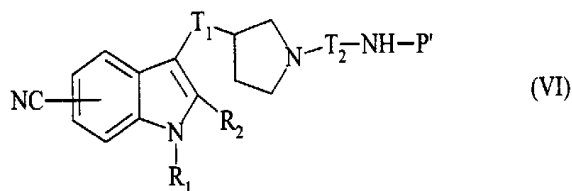
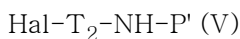
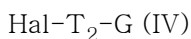
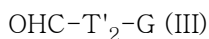
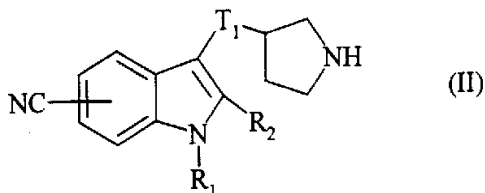
청구항 12.

하기 화학식(II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 이를 환원성 매질 중에서 하기 화학식(III)의 알데히드로 처리하거나, 염기성 매질 중에서 하기 화학식(IV)의 할로젠화 화합물로 처리하여 화학식(I)의 화합물을 수득하거나, 염기성 매질 중에서 하기 화학식(V)의 화합물로 처리하여 하기 화학식(VI)의 화합물을 수득하고, 상기 화학식(VI)의

화합물을, 일차 아민기를 탈보호시킨 후, 화학식(I)에 대해 정의된 기 G의 전구물질인 시클릭기로 축합시켜, 화학식(I)의 특징에인 하기 화학식(I/a)의 화합물을 수득하고, 상기 화학식(I/a) 및 (I)의 화합물을

필요에 따라, 통상의 정제 기술에 따라 정제할 수 있으며,

필요에 따라, 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가 염으로 전환하는, 제 1 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,

R₁, R₂, T₁, T₂, 및 G는 제 1 항의 화학식(I)에 대해 정의된 바와 동일하며,

T'₂는 결합 또는 선형 또는 분지형 (C₁-C₅)알킬렌기를 나타내며,

Hal은 할로젠 원자이고,

P'는 아민에 대한 보호기이며,

G'는 제 1 항의 화학식(I)의 G에 대해 정의된 바와 같고, G'는 질소 원자에 의해 T₂에 결합된다.

청구항 13.

활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물을 단독으로, 또는 하나 이상의 불활성 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와의 조합물로 포함하는, 우울증, 강박 장애, 공포증, 약물 남용과 관련된 충동성 질환, 신경성 대식증 및 불안증의 치료에 사용하기 위한 약제 조성물.

청구항 14.