(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0003752
(43) 공개일자 2016년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7033336
(22) 출원일자(국제) 2014년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년11월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/058145
(87) 국제공개번호 WO 2014/173901
국제공개일자 2014년10월30일
(30) 우선권주장
13382145.4 2013년04월23일
유럽특허청(EPO)(EP)

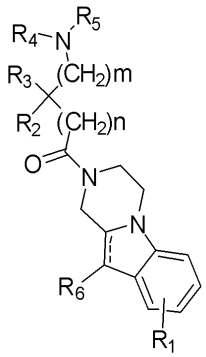
(71) 출원인
라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.
스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마레 드 듀 데 몬테세라트
(72) 발명자
라몬 머르세-비달
스페인, 이-08021 바르셀로나, 4오,1에이, 264, 까사노바
호세 루이스 디아즈-페르난데즈
스페인, 이-08240 만레사-바르셀로나, 21, 까디
까르멘 알만사 로잘레스
스페인, 이-08022 바르셀로나, 4에이, 엔트레수엘로, 41, 떼오도라 라마드리드
(74) 대리인
특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **피라지노[1,2-a]인돌 화합물들, 그들의 제조 및 의약에서의 이용**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로,



(I)

식중 상기변수들(variables)은 그들을 포함하는 약학적 조성물 및 의약에서의, 특히 통증 치료에서의 그들의 용도의 다양한 의미들을 포함한다.

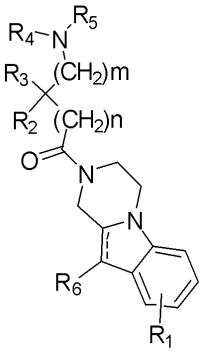
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미 화합물 또는 용매화합물:



(I)

식중

m 은 0,1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

n 은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

"-----" 은 단일 또는 이중 결합을 나타내며;

R_1 은 벤젠 일부분(moiety) 에서의 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 또는 하나 이상의 임의의 및 독립적 치환들을 나타내며;

R_2 및 R_3 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

또는 R_2 및 R_3 함께 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

R_4 및 R_5 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, 및 $-C(O)NR_8R_9$ 으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

또는 R_4 및 R_5 상기 가교의(bridging) 질소원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

R_6 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, $-CN$, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

t 는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

R_8 및 R_9 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

단 하기의 화합물들은 포함되지 않는다:

2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온,

2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소프로필)이소인돌린-1,3- 디온,

2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소부틸)이소인돌린 -1,3- 디온,

[2-(3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]- 카르밤산 터트-부틸 에스테르,

[2-(3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]-메틸- 카르밤산 터트-부틸 에스테르,

[2-(8-플루오로-3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]- 메틸-카르밤산 터트-부틸 에스테르,

3-(2-[(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1- 메틸 -3-인돌일)-1H- 피롤 -2,5-디온,

3-[2-(아미노아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1- 메틸 -3-인돌일)-1H-피롤-2,5-디온 히드로클로라이드,

8-클로로-2-(디에틸아미노아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-10-페닐피라지노[1,2-a]인돌,

4-(디메틸아미노)-1-(10- 페닐 -3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온, 및

3-모르포리노-1-(10-페닐-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온.

청구항 2

제 1항에 있어서, 식중 R_1 은 치환된 또는 비치환된 알킬 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 벤젠 일부분(moiety) 에서의 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 식중 m 은 0, 1 및 2 로부터 선택되며 또는 n은 0, 1 및 2로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 식중 R_2 및 R_3 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_2 및 R_3 는 함께 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 식중 R_4 및 R_5 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_4 및 R_5 는 가교의(bridging) 질소원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 식중 R_6 은 수소 및 치환된 또는 비치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

하기로부터 선택되는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물.

[1] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[2] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[3] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[4] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온 히드로클로라이드

[5] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온 히드로클로라이드

[6] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온 히드로클로라이드

[7] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[8] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온 말리에이트

[9] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)프로판-1-온

[10] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[11] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(디메틸아미노)부탄-1-온

[12] 2-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온

[13] 2-(아제판-1-일)-1-(8-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[14] 1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온

[15] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온

[16] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온

[17] 3-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[18] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[19] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[20] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온

[21] 4-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[22] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[23] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[24] 2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[25] 2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[26] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[27] 2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[28] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로판-1-온

[29] 2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[30] 2-(2-(디에틸아미노)에틸아미노)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[31] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(1,4-옥스아제판-4-일)프로판-1-온

[32] (R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[33] (S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[34] (S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[35] (R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[36] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온

[37] 2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[38] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[39] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)부탄-1-온

[40] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로판-1-온

[41] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[42] 4-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[43] 4-(디메틸아미노)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[44] 2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[45] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[46] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[47] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[48] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[49] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[50] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[51] (R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[52] (S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[53] (S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[54] (R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[55] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-모르포리노 에탄온 히드로클로라이드

[56] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄온 히드로클로라이드

[57] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온

[58] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온 말리에이트

[59] 2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[60] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[61] (3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일)시클로프로필)메타논

[62] (8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일) 시클로프로필)메타논

[63] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판-1-온

[64] (3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)메타논

[65] (1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)메타논

[66] 2-(피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

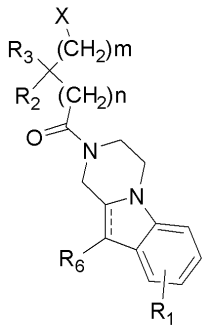
[67] 2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[68] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)부탄-1-온

청구항 8

제1항에서 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미 화합물 또는 용매화합물의 제조공정으로서, 상기 공정은 하기로부터 선택되는 공정.

a) 화학식 (II)의 화합물과 화학식(III)의 화합물 사이의 반응을 포함하는 공정



(II)

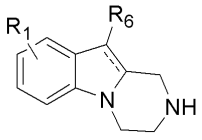
식중 m, n, ----- , R_1, R_2, R_3 및 R_6 은 화학식 (I) 에서와 같은 의미를 가지고 X는 적합한 이탈기이고,



(III)

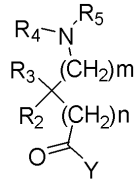
식중 R_4, R_5 은 화학식(I)에서와 같은 의미를 가지며;

b) 화학식(IV)의 화합물과 화학식(VI)의 화합물 사이의 반응을 포함하는 공정:



(IV)

식중 ----- , R_1 및 R_6 은 화학식(I)에서와 같은 의미를 가지고,

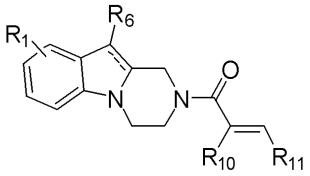


(VI)

식중 m, n, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 화학식(I)에서와 같은 의미를 가지며 Y 는 OH 또는 적합한 이탈기(이탈기)이며;

또는

c) 화학식(VII)의 화합물과 화학식(III)의 화합물 사이의 반응을 포함하는 공정



(VII)

식중, -----, R_1 및 R_6 는 화학식(I)에서와 같은 의미를 가지며,

R_{10} 및 R_{11} 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;



(III)

식중 R_4 및 R_5 는 화학식(I)에서와 같은 의미를 가짐.

청구항 9

적어도 하나의 제1항에서 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미 화합물 또는 용매화합물 및 약학적으로 혀용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

의약으로서의 용도의 제1항에서 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미 화합물 또는 용매화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 의약은 시그마 리셉터-매개된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 시그마리셉터-매개된 질병 또는 질환은, 설사, 지단백질 장애, 고지질혈증, 과트리글리세라이드혈증, 과콜레스테롤 혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억 및 주의결핍, 인지장애, 신경변성 질환, 탈수질환, 코카인, 암페타민, 에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물들 및 화학적 물질들에 대한 중독; 지연성 운동장애, 허혈성 뇌졸중을 포함한 뇌졸중, 뇌전증, 스트레스, 암, 정신병적 질환(psychotic conditions), 특히 우울증, 불안 또는 정신분열병, 염증 또는 자가면역질환으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 통증은 신경병증성 통증, 염증성 통증 또는 통증 및/또는 통각과민증을 포함하는 다른 통증 질환들로부터 선택되는 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화합물들, 그들을 포함하는 제약학적 조성물 및 약에서의 특히 통증치료에서의 그들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 새로운 치료제에 대한 조사는 목표 질병들과 관련된 단백질들 및 생체분자들의 구조의 더 나은 이해에 의하여 최근 몇 해 동안 매우 도움이 되어왔다. 이러한 단백질들의 하나의 중요한 클래스는 시그마(σ) 리셉터들, 오피오이드(opioids)의 불쾌감(dysphoric), 환각유발성(hallucinogenic) 및 심장자극 효과들에 관련되어 있을 수 있는 중추신경계(CNS)의 세포표면 리셉터들이다. 생물학 및 시그마 리셉터들의 기능 연구로부터, 시그마 리셉터 리간드들이 정신병(psychosis) 및 근육긴장이상(dystonia) 및 자연성 운동장애(tardive dyskinesia)와 같은 운동장애들(movement disorders), 및 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea) 또는 투렛 증후군(Tourette's syndrome)과 관련된 운동신경의 장애(motor disturbances) 그리고 파킨슨 병 치료에 있어서 유용할 수 있다는 증거가 제시되었다(Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). 알려진 시그마 리셉터 리간드 림카졸(rimcazole)은 임상적으로 정신병 치료에서 효능을 보이는 것으로 보고되어 왔다(Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). 시그마 결합 부위는 SKF-10047, (+)-시클라조신(cyclazocine), 및 (+)-펜타조신(pentazocine) 과 같은 어떤 오피에이트 (opiate) 벤조모르판(benzomorphans)의 우회전성 이성질체들(dextrorotatory isomers)에 대하여 또한 할로페리돌(haloperidol)과 같은 몇몇 기면증들 (narcoleptics) 에 대하여 우선적 친화도를 가진다.

[0003] 본 출원에서 사용된 "시그마 리셉터/들"은 잘 알려진 것이며 다음의 인용을 이용하여 정의된다: 이 결합 부위는 오피오이드, NMDA, 도파민작동성(dopaminergic), 및 다른 알려진 신경전달물질 또는 호르몬 리셉터 패밀리들과 상이한 대표적인 단백질을 나타낸다(G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

[0004] 시그마 리셉터는 적어도 2가지 아형 (subtypes)을 가지며, 이들은 이러한 제약적 약물(pharmacoactive drugs)의 입체선택성 이성질체들에 의해 구별될 수 있다. SKF-10047 는 시그마 1 (σ-1) 부위에 대하여 나노몰(nanomolar) 친화도를 가지며 시그마 2 (σ-2) 부위에 대하여 마이크로몰 (micromolar) 친화도를 가진다. 할로페리돌은 아형들 모두에 대해 유사한 친화도를 가진다.

[0005] 상기 시그마-1 리셉터는 많은 성인 포유동물 조직들(예를들어, 중추신경계, 난소, 고환, 태반, 부신, 지라, 간, 신장, 위장관) 뿐만 아니라 그의 가장 초기 단계들로부터의 배아 발달에 있어서 발현된 비-오피에이트(non-opiaceous) 타입의 리셉터이다. SKF-10047, (+)-펜타조신, 할로페리돌 및 림카졸, 특히 진통제, 불안완화제, 항우울, 항기억상실, 항정신병 및 신경보호 활성을 가지는 알려진 리간드들과 같은 다양한 제약들에 대한 그의 높은 친화도가 설명되었다. 시그마-1 리셉터는 통각상실증, 불안, 중독, 기억상실, 우울증, 정신분열증, 스트레스, 신경보호, 정신병 및 감정장애에 관련된 과정들에서의 그의 가능한 생리학적 역할 때문에 약물학에 있어 대단히 흥미가 있다 [Kaiser et al (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355], [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218] and Hayashi, T. et al, Drugs of the Future 2009, 34 (2), 137].

[0006] 시그마-2 리셉터는 또한 많은 성인 포유동물 조직들(예를들어. 신경계, 면역계, 내분비계, 간, 신장)에서 발현된다. 시그마-2 리셉터들은 세포 분화 조절에 있어서 중요한 역할을 할지도 모르는 새로운 세포소멸(apoptosis) 경로에서의 구성요소들이 될 수 있다. 이 경로는 세포내의 막들에 있는 시그마-2 리셉터들로 구성되는 것처럼 보이며, 소포체 및 미토콘드리아와 같은 칼슘을 저장하는 세포 소기관에 위치하며, 또한 이들 세포 소기관으로부터 칼슘을 해리하는 능력을 가진다.

[0007] 칼슘 신호들은 정상 세포들에 대한 신호 경로에 있어서 및/또는 세포소멸의 유도에 있어서 사용될 수 있다.

[0008] 시그마-2 리셉터 리간드들, 특별히 작용물질(agonists)은 상기 약물에 한 저항을 복귀시키기 위하여 다른 항종양 제제와 결합하여 세포사멸 유도 투여량 또는 아독성 투여량의 항종양 제제들(antineoplastic agents)로서 사용될 수 있으며, 그럼으로써 낮은 투여량의 항종양제제를 사용가능케 하고 그의 부작용들을 상당히 감소시킨다.

[0009] 게다가, 시그마-2 리셉터 리간드들, 특별히 길항제(antagonists)는, 할로페리돌과 같은 대표적인 항정신병 약물들로의 정신병의 만성치료로 인해 환자들에게서 나타나는 지체된 운동장애의 약화 효과들을 향상시키기 위한 약제로서 유용할 수 있다. 시그마-2 리셉터들 또한 이들 리셉터들을 차단하는 것이 유용할 수 있는 특정 퇴행성

질환들에 있어 역할을 하는 것으로 보인다.

[0010] 내생의 시그마 리간드들은 알려지지 않았고, 하지만 프로게스테론이 그들중 하나로 제시되었다. 가능한 시그마-위치-매개된 약물 효과들은 글루타메이트 리셉터 작용, 신경 전달물질 반응, 신경보호, 행동, 및 인지의 조절을 포함한다 (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). 대부분의 연구들은 시그마 결합 부위(리셉터들)이 신호전달 캐스캐이드의 혈장막의 요소임을 의미한다. 선택적 시그마 리간드들인 것으로 보고된 약물들은 항정신병약으로서 평가되어 왔다(Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). 상기CNS, 면역 및 내분비계들에서 시그마 리셉터들의 존재는 그들이 상기 3개의 계(systems) 사이의 연결(link)로서 작용할 수 있을 것이라는 가능성을 제안했다.

[0011] 상기 시그마 리셉터의 작용제(agonists) 또는 길항제(antagonists)의 잠재적 치료적 적용들의 관점에서, 효과적인 리간드들을 찾으려는 것에 많은 노력을 기울여왔다.

[0012] 예를들면, WO2007098961A1는 상기 시그마 리셉터에 대한 약리적 활성을 가지는 4,5,6,7-테트라히드로벤조 [b]티오펜 유도체들을 설명하고 있다.

[0013] 시그마 레셉터 상에 약리적 활성을 가지는 스피로[벤조피란] 및 스피로[벤조푸란] 유도체들이 WO2007121976A1에 기재되어 있다.

[0014] 시클로알킬 고리를 가지는 농축된 피라졸기를 나타내는 피라졸 유도체들 또한 WO2006021463A1에서 시그마 리간드들로서 보고되었다.

[0015] WO2008055932A1 및 WO2008055933A1 은 또한 시그마 리셉터들에 대하여 활성을 가지는 각각의 1,2,4-및 1,2,3-트리아졸 화합물들을 다루고 있다.

[0016] WO2009071657A1 또한 시그마 리셉터들에 대하여 활성을 가지는 트리시클릭 트리아졸릭 화합물들을 보고한다.

[0017] US3317524A 항염증제로서, 중추신경계 억제제로서, 진통제로서 및 항경련제로서 유용한 치환된 1,2,3,4-테트라히드로피라지노 [1,2-a] 인돌들 및 그들의 제조에서의 중간체들을 기재하고 있다.

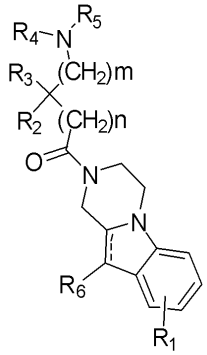
[0018] 이러한 배경에도 불구하고, 여전히 상기 시그마 리셉터에 대하여 약리적 활성, 바람직하게는 효과적이며 선별적인 것 모두 뿐만 아니라 잠재적으로 우수한 "약물능력(drugability)" 특성들, 예를들면, 투여, 분배, 대사 및 분비와 관련된 우수한 약제학적 특성들을 가지는 추가의 화합물들을 찾고자 하는 노력이 계속되고 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 시그마 관련된 장애들 또는 질환들의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있는 시그마 리셉터들에 큰 친화도를 가지는 신규의 피라지노[1,2-a]인돌 화합물들을 밝히고 있다.

[0020] 구체적으로는, 본 발명의 목적은 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물이며:



(I)

[0021]

[0022] 식중

[0023] **m** 은 0,1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0024] **n** 은 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며;

[0025] "-----" 은 단일 또는 이중 결합을 나타내며;

[0026] R_1 은 벤젠 일부분(moiety) 에서의 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, -CN, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타내며;

[0027] R_2 및 R_3 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, -CN, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0028] 또는 R_2 및 R_3 함께 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

[0029] R_4 및 R_5 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, 및 $-C(O)NR_8R_9$;으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0030] 또는 R_4 및 R_5 상기 가교의(bridging) 질소원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하며;

[0031] R_6 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, $-COR_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CH=NR_8$, -CN, $-OR_8$, $-OC(O)R_8$, $-S(O)_t-R_8$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NO_2$, $-N=CR_8R_9$, 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0032] **t** 는 0, 1 및 2로부터 선택되며;

[0033] R_8 및 R_9 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴 및 할로겐으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

[0034] 단 다음의 화합물들은 포함되지 않는다:

[0035] 2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온,

[0036] 2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소프로필)이소인돌린-1,3- 디온,

[0037] 2-(2-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-옥소부틸)이소인돌린 -1,3- 디온,

[0038] [2-(3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]- 카르밤산 터트-부틸 에스테르,

[0039] [2-(3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]-메틸- 카르밤산 터트-부틸 에스테르,

[0040] [2-(8-플루오로-3,4-디히드로-1H-피라지노[1,2-a]인돌-2-일)-1-(4-히드록시-벤질)-2-옥소-에틸]- 메틸-카르밤산 터트-부틸 에스테르,

[0041] 3-(2-[(트리플루오로아세트아미도)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1- 메틸 -3-인돌일)-1H- 피롤 -2,5-디온,

[0042] 3-[2-(아미노아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-10-일]-4-(1- 메틸 -3-인돌일)-1H-피롤-2,5-디

온 히드로클로라이드,

[0043] 8-클로로-2-(디에틸아미노아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-10-페닐피라지노[1,2-a]인돌,

[0044] 4-(디메틸아미노)-1-(10- 페닐 -3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온, 및

[0045] 3-모르포리노-1-(10-페닐-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온.

[0046] 본 발명의 또다른 목적은 앞서 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물의 제조를 위한 상이한 공정들에 관한 것이다.

[0047] 본 발명의 또다른 목적은 적어도 하나의 앞서 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약 또는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0048] 본 발명의 또다른 목적은 앞서 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물의 의약, 특히 시그마 리셉터-매개의 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

[0049] 본 발명의 또다른 목적은 앞서 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물의 시그마 리셉터-매개의 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

[0050] 본 발명의 또다른 목적은 시그마 리셉터-매개의 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 상기 정의된 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0051] 하나의 실시형태에서, 상기 시그마 리셉터-매개된 질병 또는 질환은 구체적으로는 시그마-1 리셉터 매개된 질병 또는 질환이다. 본 발명의 화합물들이 유용한 시그마 리셉터에 의해 매개된 질병 또는 질환들의 그룹 범위 내에서는, 하기들이 인용될 수 있다: 통증, 설사, 지단백질 장애, 고지질혈증, 과트리글리세라이드혈증, 과콜레스테롤 혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억 및 주의 결핍, 인지장애, 신경변성 질환, 탈수질환, 코카인, 암페타민, 에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물들 및 화학적 물질들에 대한 중독; 지연성 운동장애, 허혈성 뇌졸중을 포함한 뇌졸중, 뇌전증, 스트레스, 암, 정신병적 질환(psychotic conditions), 특히 우울증, 불안 또는 정신분열병; 염증 또는 자가면역질환. 하나의 바람직한 실시형태에 따르면본 발명의 화합물들은 통증, 특히 선경병증 통증, 염증성 통증 또는 이질통증 및/또는 통각과민증을 포함하는 다른 통증 질환들의 치료 및/또는 예방을 위하여 사용되었다.

[0052] 이러한 측면들 및 그의 바람직한 실시형태들은 또한 이하의 상세한 설명 뿐 아니라 청구항들에서 추가적으로 정의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명의 맥락에서, 다음의 용어들은 자세하게는 아래와 같은 의미를 가진다.

[0054] "알킬" 은 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼 불포화를 포함하지 않고, 단일 결합에 의해 나머지 분자에 부착된 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 대표적인 알킬기들은 1 내지 약 12, 1 내지 약 8, 또는 1 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 가지며, 예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 등. 만일 시클로알킬에 의해 치환된다면, 시클로프로필 메틸과 같은 "시클로알킬알킬" 라디칼에 해당한다. 아릴에 의해 치환된다면, 벤질, 벤즈히드릴 또는 페네틸과 같은 "아릴알킬" 라디칼에 해당한다. 헤테로시클릴에 의해 치환된다면, "헤테로시클릴알킬" 라디칼에 해당한다.

[0055] "알케닐" 은 적어도 두개의 탄소 원자들 및 적어도 하나의 불포화를 포함하는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 나타내며, 단일 결합에 의해 나머지 분자에 부착된다. 일반적인 알케닐 라디칼들은 2 내지 약 12, 2 내지 약 8, 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 가진다. 특별한 실시형태에서, 상기 알케닐 기는 비닐, 1-메틸-에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 또는 부테닐이다.

[0056] "알키닐" 은 적어도 2개의 탄소 원자들 및 적어도 하나의 탄소-탄소삼중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 가지형 탄화수소 사슬 라디칼을 나타내며, 그리고 이는 단일 결합에 의해 나머지 분자들에 부착된다. 일반적 알키닐 라

디칼들은 2 내지 약 12, 2 내지 약 8 또는 2 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 가진다. 특별한 실시형태에서, 상기 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐 (예를들면. 1-프로피닐, 2-프로피닐), 또는 부티닐 (예를들면. 1-부티닐, 2- 부티닐, 3- 부티닐) 이다.

[0057] "시클로알킬"은 알리시클릭 탄화수소를 나타낸다. 일반적 시클로알킬 라디칼들은 1 내지 4개의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 3 내지 약 18 개의 탄소 원자들, 바람직하게는 시클로프로필, 시클로헥실 또는 아다만틸과 같은 3 내지 10 탄소 원자들을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 시클로알킬 라디칼은 3 내지 약 6 개의 탄소 원자들을 포함한다.

[0058] "아릴" 은 분리된 및/또는 융합된 아릴기들을 포함하는 복수의 라디칼들을 포함하는 단일의 및 복수의 고리 라디칼들을 나타낸다. 일반적 아릴기들은 1 내지 3의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 6 내지 약 18의 탄소 고리 원자들, 바람직하게는 페닐, 나프틸, 비페닐, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼과 같은 6 내지 약 14 개의 탄소 고리 원자들을 포함한다.

[0059] "헤테로시클릴" 은 1 내지 3의 분리된 및/또는 융합된 고리들 및 3 내지 약 18 개의 고리 원자들을 포함하는 헤테로아로마틱 및 헤테로 알리시클릭 기들을 포함한다. 바람직하게는 헤테로아로마틱 및 헤테로알리시클릭 기들(heteroaromatic and heteroalicyclic groups)은 5 내지 약 10 개의 고리 원자들을 포함한다. 본 발명의 화합물들에서 적합한 헤테로아로마틱 기들은 N, O 또는 S 원자들 로부터 선택되는 하나, 둘 또는 세개의 헤테로원자들을 포함하며, 예를들면, 8-쿠마리닐을 포함하는 쿠마리닐, 8-퀴놀릴을 포함하는 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리딜, 피라지닐, 피라졸일, 피리미디닐, 푸릴, 피롤일, 티에닐, 티아졸일, 이소티아졸일, 테트라졸일, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌일, 이소인돌일, 인다졸일, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 퓨라자닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 시놀리닐(cinnolinyl), 벤즈이미다졸일(benzimidazolyl), 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티에닐, 벤조티아졸일, 벤즈옥사졸일, 퀴나졸리닐, 퀴녹살린일, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐을 포함한다. 본 발명의 화합물에서 적합한 헤테로알리시클릭 기들은 N, O 또는 S 원자들로부터 선택되는 하나, 둘 또는 세게의 헤테로원자들을 포함하며, 예를들면 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 디히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딜, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아제피닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드록시피리딜, 2-피롤리닐, 3- 피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H- 피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥실, 3-아자비시클로[4.1.0]헵틸, 3H-인돌일, 및 퀴놀리진일을 포함한다.

[0060] 상기 언급한 기들은 하나 이상의 위치들에 다음과 같은 하나 이상의 적합한 기들에 의해 치환될 수 있으며, OR', =O, SR', SOR', SO_2R', OSO_2R', OSO_3R', NO_2, NHR', $N(R')_2$, =N-R', N(R')COR', $N(COR')_2$, $N(R')SO_2R'$, N(R')C(=NR')N(R')R', N_3, CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', $OCON(R')_2$, CONHR', $CON(R')_2$, CON(R')OR', $CON(R')SO_2R'$, $PO(OR')_2$, PO(OR')R', PO(OR')(N(R')R'), C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 아릴, 및 헤터로시클릭 기, 여기서 R' 기들 각각은 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 아릴 및 헤테로시클릭 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 그러한 기들에서 자신들은 치환되며, 치환기들은 앞서말한 리스트로부터 선택될 수 있다.

[0061] "할로겐", "할로" 또는 "할" 은 브로모, 클로로, 요오드 또는 플루오로를 나타낸다.

[0062] 용어 "염"은 본 발명에 따라서 사용된 화합물의 어떠한 형태로 이해되어야 하며, 상기 화합물은 이온 형태 내에 있거나 또는 대전되거나 반대이온(양이온 또는 음이온)과 결합되거나 또는 용액에 있다. 이 정의는 또한 제4(급) 암모늄 염들 및 분자의 다른 분자들 및 이온들과의 복합체들을 포함한다. 특별히, 복합체들은 이온 상호작용들을 통하여 형성되었다. 상기 정의는 특히 생리학적으로 하용가능한 염들을 포함하며; 이 용어는 "약물학적으로 허용가능한 염들" 또는 "약학적으로 허용가능한 염들"과 동등하게 이해되어야 한다.

[0063] 본 발명의 내용에서 상기 용어 "약학적으로 허용가능한 염들"은 치료에 적합한 방식으로 사용된 때 특별히, 인간 및/또는 포유동물들에서 적용되거나 또는 사용된 때 생리학적으로 내성인 임의의 염을 의미한다(보통 의미로 특별히, 상대이온의 결과로서 유독성이지 않음을 의미함). 이러한 생리학적으로 허용가능한 염들은 양이온들 또는 염기들과 함께 형성될 수 있고, 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따라서 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 염-보통 (탈양자화된)산-인것으로 이해되며, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에 사용된 경우, 음이온 및

적어도 하나의 생리학적으로 내성인 양이온으로 바람직하게는 무기물이다.

[0064] 알칼리 및 알칼리 토금속과의 염들 및 특히 암모늄 양이온들(NH_4^+)과 함께 형성된 것들이 특히 바람직하다. 바람직한 염들은 (모노) 또는 (디)나트륨, (모노) 또는 (디)칼륨, 마그네슘 또는 칼슘과 함께 형성된 것들이다. 이러한 생리학적으로 허용가능한 염들은 또한 음이온들 또는 산들과 함께 형성될 수 있고, 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따라 사용된 적어도 하나의 화합물에 의해 형성된 -예로서 질소내에서 보통 탈양성자화된- 염들로서 이해되며, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에서 사용된 경우, 예컨대 양이온 및 적어도 하나의 생리학적으로 내성인 음이온이다. 이 정의는 특별히 본 발명의 내용에서 생리학적으로 용인된 산에 의해 형성된 염, 즉, 특히 인간들 및/또는 포유동물들에 사용된때 생리학적으로 용인된 유기 또는 무기산들과의 특정 활성의 화합물의 염을 포함한다. 이 형태의 염들의 예는 하기의 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄술폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 젖산 또는 시트르산과 함께 형성된 염들이다.

[0065] 본 발명에 따른 용어 "용매 화합물" 은 본 발명에 따른 화합물들의 어떠한 형태로서 이해되어야 할 것이며 여기서, 상기 화합물은 다른 분자(보통 극성 용매)와 비공유결합에 의해 결합되며, 특히 수화물들 및 예를들면 메탄올레이트(methanolate)같은 알코올레이트들을 포함한다. 바람직한 용매화합물은 수화물이다.

[0066] 화학식 (I) 의 화합물의 전구약물인 어떠한 화합물 또한 본 발명의 범위내에 있다. 용어 "전구약물" 이 넓은 의미로서 사용되며 생체내에서 (in vivo) 본 발명의 화합물들로 전환되는 유도체들을 포함한다. 전구약물들의 예들은, 생가수분해가능한 아미드들, 생가수분해가능한 에스테르들, 생가수분해가능한 카바메이트들, 생가수분해가능한 카보네이트들, 생가수분해가능한 우레이드들, 및 생가수분해가능한 인산염 유사물질들과 같은 생가수분해가능한 일부분들(moieties)을 포함하는 화학식(I) 의 화합물들의 유도체들 및 대사산물들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 카복실 작용기들을 가지는 화합물들의 전구약물들은 카복실산의 저급 알킬 에스테르들이다. 카복실레이트 에스테르들은 분자에 존재하는 어떠한 카복실산 일부분들(moieties)를 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다. 전구약물은 일반적으로 Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 및 "Design and Applications of prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers) 에 의해 설명된 것과 같이 잘 알려진 방법들을 이용하여 제조될 수 있다.

[0067] 여기서 언급된 화합물은 그러한 특정의 화합물 뿐만이 아니라 특정의 변형들 또는 형태들을 나타내기 위함이다. 특히, 여기서 언급된 화합물들은 비대칭의 중심들을 가질수 있으며 따라서 다른 거울상이성질체의 또는 부분입체이성질체의 형태들로서 존재한다. 따라서 여기서 언급된 어떤 화합물은 어떤 하나의 라세미화합물, 하나 이상의 거울상이성질체의 형태들, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 및 그의 혼합물들을 나타내고자 한다. 또한, 이중 결합에 대한 입체 이성(stereoisomerism) 또는 기하 이성(geometric isomerism) 역시 가능하며, 따라서 일부 경우들에서 상기 분자는 E)-이성질체 또는 (Z)- 이성질체(트랜스 및 시스 이성질체들)로서 존재할 수 있다. 만일 상기 분자가 몇 개의 이중결합들을 포함한다면, 각 이중결합은 그 자신의 입체이성을 가질 것이며, 상기 분자의 다른 이중 결합들의 입체이성과 동일하거나 또는 다를 수 있다. 또한 여기서 언급된 화합물들은 아트로프 이성질체(atropisomers)로서 존재할 수 있다. 여기서 언급된 화합물들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체 및 아트로프 이성질체 를 포함하는 모든 입체 이성질체 및 그의 혼합물들은 본 발명의 범위 내인 것으로 생각된다.

[0068] 또한, 여기서 언급된 어떠한 화합물은 호변체(tautomers)로서 존재할 수 있다. 특별히, 상기 용어 호변체(tautomers)는 균형이 이뤄져 존재하는 화합물의 하나 또는 둘 또는 그 이상의 구조적 이성질체들을 나타내며, 하나의 이성질체 형태에서 다른 하나로 손쉽게 전환된다. 공통의 호변체 쌍들은 에나민-이민, 아미드-이미드산, 케토-에놀, 락탐-락팀, 등이다.

[0069] 다른 명시가 없다면, 본 발명의 화합물들은 또한 동위원소-표지된 형태들 즉 오직 하나 이상의 동위원소-풍부한 원자들의 존재에 있어서 다른 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 듀테륨 또는 트리튬에 의한 적어도 하나의 수소 원자의 대체 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소에 의한 적어도 하나의 탄소의 대체 또는 ^{15}N-풍부한 질소에 의한 적어도 하나의 질소의 대체를 제외한 본 구조들을 갖는 화합물들은 본 발명의 범위내에 있다.

[0070] 화학식(I)의 화합물 또는 그의 염들 또는 용매화합물은 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 또는 실질적으로 순수한 형태이다. 약학적으로 허용가능한 형태에 의하여는 그 중에서도, 희석제 및 캐리어들과 같은 보통의 약학적 첨가물들을 제외한 약학적으로 혀용가능한 수준의 순도를 가지며, 보통의 투여량 수준에서 독성으로 생각되는 물질을 포함하지 않는 것을 의미한다. 약물 물질에 대한 순도 수준은 바람직하게는 50% 이상, 더욱 바람직하게는 70% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이다. 바람직한 실시형태에서 화학식(I) 의 화합물, 또는 그의 염

들, 용매 화합물들 또는 전구약물들 의 95% 이상이다.

[0071] 당업자는 어떤 물질들이 "이탈기(leaving group)" 의 정의에 해당하는지 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명의 목적들을 위하여, 용어 "이탈기" 는 공통으로 허용된 의미를 갖는다; March, J."Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5th Ed., Wiley-Interscience, 275 페이지에서 이탈기는 반응 중에 잘려지는 분자의 단편들로서 정의된다. 적합한 이탈기들은 따라서 특정 반응 조건들 하에서 잘려지기 쉬운 분자들의 단편들이다. 그들은 반응의 시작으로부터분자로서 존재하거나 또는 실제상황시험(in situ)에서 생성될 수 있다. 여기서 게시된 공정들에 대하여, 적합한 이탈기들은 공통적으로 알려져있고 참고서, 예를들면, March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5th Ed., Wiley-Interscience 의484-488 페이지에서 발견될 것이다. 특별한 이탈기들의 예는 할로겐, 메틸술포닐, *p*-톨루엔술포닐, 트리플루오로메틸술포닐, p-니트로페닐, 에틸트리플루오로아세테이트 등을 포함하나 그에 한정되는 것은 아니다.

[0072] 여기에 사용된 바와 같이, 용어들 "치료하다", "치료하는" 및 "치료" 는 질환 또는 질병의 시작 이후 박멸, 제거, 회귀, 경감, 변경, 또는 조절을 포함한다

[0073] 여기 사용된 바와 같이, 용어들 "예방(prevention)", "예방하는", "예방적인" "예방하다" 및 "예방(prophylaxis)" 은 질환 또는 질병의 시작 이전에 그의 회피, 최소화 또는 시작 또는 성장이 어렵게 하는 치료적 능력을 나타낸다.

[0074] 따라서, "치료하는" 또는 "치료" 및/또는 "예방하는" 또는 "예방" 에 의함은, 전체로서, 적어도 환자를 괴롭히는 질환과 관련된 증상들의 억제 또는 경감을 의미하며, 억제 및 경감은 넓은 의미로 적어도 파라미터의 규모, 예로서, 치료될 질환들과 관련된 증상에 있어서의 감소로서 사용된다. 그로서, 본 발명의 방법은 또한 상 기 질환이 완전히 저해된, 예를들면, 발병으로부터 예방된, 또는 정지된, 예를들면 종결된, 따라서 환자는 더 이상 질환을 경험하지 않는 상태들을 포함한다.

[0075] 본 발명의 발명자들은 예기치않게 상기에서 정의된 화학식 (I) 을 갖는 피라지노[1,2-a]인돌 화합물들이 시그마 리셉터에 대한 우수에서 뛰어난 범위의 친화도를 나타내는 것을 관찰하였다. 이들 화합물들은 따라서 시그마 리셉터들과 관련된 장애들 또는 질환들의 예방 및/또는 치료를 위한 의약에서 약학적으로 활성인 약제들로서 특별히 적합하다.

[0076] 특히, 시그마-1 리셉터 리간드들로 작용하는 상기 정의된 화학식 (I) 을 가지는 피라지노[1,2-a]인돌 화합물들이 바람직하다.

[0077] 더욱 특별하게는, 시그마-1 리셉터 길항물질 리간드들로서 작용하는 상기 정의된 화학식 (I) 을 가지는 피라지노[1,2-a]인돌 화합물들이 바람직하다.

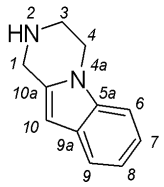
[0078] 특별한 실시형태에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 선택된 벤젠 일부분(moiety)에서 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타낸다.

[0079] 더욱 특별한 실시형태에서 R_1 은 치환된 또는 비치환된 알킬 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택된 벤젠 일부분(moiety)에서 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타낸다.

[0080] 바람직하게는, R_1 은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 및 할로겐으로 구성되는 벤젠 일부분(moiety)에서 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R_1 은 메틸 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 벤젠 일부분(moiety) 에서 하나 이상의 선택적 및 독립적 치환들을 나타낸다.

[0081] 특별한 실시형태에 따르면, 화학식(I)의 화합물에서, R_1은 벤젠 일부분(moiety) 에서 하나 내지 셋(하나, 둘, 또는 셋)의 치환들을 나타낸다. 더욱, 피라지노[1,2-a]인돌 고리의 8 위치에서 치환된 화합물들이 특별히 적합한 것으로 밝혀졌다.

[0082] 명확성을 위하여, 피라지노[1,2-a]인돌 고리의 원자들의 보통의 넘버링이 아래에 묘사된다.

[0083] 

[0084] 특별한 실시형태에서, m 은 0, 1 및 2 로부터 선택되며 및/또는 n 은 0, 1 및 2로부터 선택된다. 더욱 특별한 실시형태에서, m 은 0 및 1로부터 선택되며 및/또는 n 은 0 및 1로부터 선택된다. 화학식 (I)의 화합물에서 m 과 n 의 합은 0, 1 또는 2 가 바람직하다.

[0085] 특별한 실시형태에서, R_2 및 R_3 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0086] 또다른 특별한 실시형태에서, R_2 및 R_3 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_2 및 R_3 는 함께 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

[0087] 더욱 특별한 실시형태에서, R_2 및 R_3 는 수소 및 치환된 또는 비치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_2 및 R_3는 함께 치환된 또는 비치환된 시클로알킬을 형성한다.

[0088] 바람직하게는, R_2 및 R_3 는 수소 및 치환된 또는 비치환된 C1-C6 알킬로부터 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_2 및 R_3 는 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬을 형성한다. 더욱 바람직하게는, R_2 및 R_3 는 수소, 메틸 및 에틸로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_2 및 R_3 는 함께 시클로프로필 또는 시클로펜틸을 형성한다.

[0089] 본 발명의 특별한 실시형태에서, R_2 및 R_3 은 독립적로 치환된 또는 비치환된 벤질이 아니다.

[0090] 특별한 실시형태에서 R_4 및 R_5 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된, 헤테로시클릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0091] 또다른 특별한 실시형태에서, R_4 및 R_5 는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_4 및 R_5 은 가교의 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

[0092] 또다른 특별한 실시형태에서, R_4 및 R_5 은 가교의 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 헤테로시클릴 기를 형성한다.

[0093] 더욱 특별한 실시형태에서, R_4 및 R_5 는 수소 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며 또는 R_4 및 R_5 는 가교의 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-구성요소의 헤테로시클릴, 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 5-, 6- 또는 7-구성요소의 헤테로시클릴을 형성한다. 상기 치환된 또는 비치환된 5-, 6- 또는 7- 구성요소의 헤테로시클릴은 바람직하게는 비방향 (헤테로알리실릭 기)이다.

[0094] 본 발명의 특별한 실시형태에서, 가교의 질소 원자와 함께 R_4 및 R_5 에 의해 형성된 헤테로시클릴은 프탈리미딜이 아니다. 바람직하게는, R_4 및 R_5 는 수소 및 치환된 또는 비치환된 메틸 또는 에틸로 구성되는 군으로부터 독

립적으로 선택되며, 또는 R_4 및 R_5 가교의 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 아제파닐, 디아제파닐, 옥스아제파닐, 피페피디닐, 피페라지닐, 테트라히드로 피롤일 또는 모르포리닐을 형성한다. 가교의 질소 원자와 함께 R_4 및 R_5 에 의해 형성된 특별한 헤테로시클릴 라디칼들은 4-메틸피페라진-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-시클로헥실피페라진-1-일, (4-테트라히드로2H-피란-4-일)피페라진-1-일, 1,4'-비피페리딘-1'-일, 4-메틸-1.4-디아제판-1-일, 4-에틸피페라진-1-일, 아제판-1-일, 피페리딘-1-일, 4-피페리딘-1-일, 1,4-옥스아제판-4-일, 9-메틸-3,9-디아자스피로[5,5]운데칸-3-일, 5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴 및 모르폴리닐이다.

[0095] 본 발명의 특정 변형들에서, R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소가 아니거나 또는 R_4 및 R_5 는 동시에 수소가 아니다.

[0096] 특별한 실시형태에서, R_6 은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬과 같은 수소 및 치환된 또는 비치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R_6 는 수소 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0097] 추가의 실시형태에서, R_6는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴이 아니다.

[0098] 추가적인 바람직한 실시형태들에서, 상이한 치환기들에 대한 상기 설명된 우선권들이 결합되었다. 본 발명은 또한 상기 화학식 (I) 에서 바람직한 치환들의 그러한 조합을 겨냥한다.

[0099] 화학식 (I)에 해당하는 발명의 특별한 개개의 화합물들은 아래에 나열된 화합물들을 포함하며,

[0100] [1] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0101] [2] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0102] [3] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0103] [4] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온 히드로클로라이드

[0104] [5] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온 히드로클로라이드

[0105] [6] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온 히드로클로라이드

[0106] [7] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0107] [8] 2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온 말리에이트

[0108] [9] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0109] [10] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0110] [11] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(디메틸아미노)부탄-1-온

[0111] [12] 2-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온

[0112] [13] 2-(아제판-1-일)-1-(8-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0113] [14] 1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온

[0114] [15] 2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온

[0115] [16] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0116] [17] 3-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0117] [18] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0118] [19] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0119] [20] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0120] [21] 4-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[0121] [22] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0122] [23] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0123] [24] 2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0124] [25] 2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0125] [26] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0126] [27] 2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0127] [28] 1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로판-1-온

[0128] [29] 2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0129] [30] 2-(2-(디에틸아미노)에틸아미노)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0130] [31] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(1,4-옥스아제판-4-일)프로판-1-온

[0131] [32] (R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0132] [33] (S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0133] [34] (S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0134] [35] (R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0135] [36] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온

[0136] [37] 2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0137] [38] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0138] [39] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)부탄-1-온

[0139] [40] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로판-1-온

[0140] [41] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0141] [42] 4-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[0142] [43] 4-(디메틸아미노)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온

[0143] [44] 2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0144] [45] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0145] [46] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0146] [47] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0147] [48] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0148] [49] (S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0149] [50] (R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온

[0150] [51] (R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0151] [52] (S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0152] [53] (S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0153] [54] (R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0154] [55] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-모르포리노 에탄온 히드로클로라이드

[0155] [56] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄온 히드로클로라이드

[0156] [57] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온

[0157] [58] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온 말리에이트

[0158] [59] 2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0159] [60] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-온

[0160] [61] (3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일)시클로프로필)메타논

[0161] [62] (8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일) 시클로프로필)메타논

[0162] [63] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판-1-온

[0163] [64] (3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)메타논

[0164] [65] (1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)메타논

[0165] [66] 2-(피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

[0166] [67] 2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온

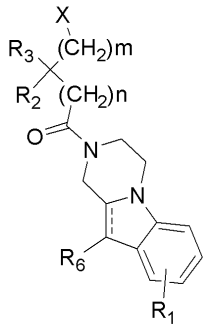
[0167] [68] 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)부탄-1-온

[0168] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 또는 전구약물.

[0169] 화학식 (I) 의 화합물들은 이용가능한 합성 절차들에 의해 수득될 수 있다. 예를들면, 그들은 다음의 일반적인 절차들에 따라서 제조될 수 있다:

[0170] **방법 A**

[0171] 상기 정의된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 혀용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매 화합물의 합성을 위한 공정으로, 상기 공정은 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물 사이의 반응을 포함함



[0172] **(II)**

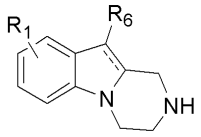
[0173] 식중 m, n, ----, R_1, R_2, R_3 및 R_6 은 화학식 (I) 에서와 동일한 의미를 가지며 X는 적합한 이탈기이다.



[0174] **(III)**

[0175] 식중 R_4 및 R_5 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가진다.

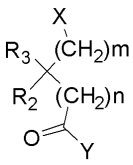
[0176] 화학식 (II) 의 화합물들은 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (V)의 화합물 사이의 반응에 의해 차례로 제조될 수 있다.



(IV)

[0177]

[0178] 식중 ----- , R_1 및 R_6 은 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가진다.



(V)

[0179]

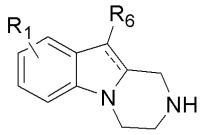
[0180] 식중 m, n, R_2 및 R_3 은 화학식 (I) 에서와 동일한 의미를 가지며 X 및 Y는 독립적으로 적합한 이탈기를 나타낸다.

[0181] 상기 반응들은 적합한 염기 및 유기 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 염기들의 예는 알칼리 금속들 또는 알칼리 토금속들의 수산화물들, 카보네이트들 및 설페이트들과 같은 무기 염기들, 그리고 모노(C_1-C_5 알킬)아민, 디(C_1-C_5 알킬)아민, 등과 같은 유기염기들을 포함하나 그에 한정되지 않는다. 용매들의 예들은 본 발명이 관련된 종래기술에서 전통적으로 사용된 유기용매들, 바람직하게는 비활성 유기용매들을 포함하나 그에 한정되지 않는다. 더욱 특별하게는, 본 발명에서 사용된 유기 용매들의 예들은 디에틸에테르, 테트라히드로푸란과 같은 에테르들; 메탄올, 에탄올, 프로판올과 같은 C_1-C_6 제1급 알코올들; 클로로폼, 메틸렌 클로라이드과 같은 할로겐 화합물들 ;아세토니트릴과 같은 니트릴 화합물들, 등이다. 이들 반응들은 -30℃ 사용된 용매의 환류온도 사이에서 손쉽게 실행될 수 있다. 할로겐들은 이들 반응들에 대해 특히 적합한 이탈기들이다.

[0182] 화학식 (III), (IV) 및 (V) 의 화합물들은 상업적으로 이용가능하며 또는 알려진 방법들 또는 그의 변형된 방법들에 따른 상업적으로 이용가능한 생산물들로부터 합성될 수 있다

[0183] **방법 B**

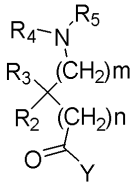
[0184] 상기 정의된 화학식 (I) 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매 화합물의 합성을 위한 공정, 상기 공정은 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (VI)의 화합물 사이의 반응을 포함한다:



(IV)

[0185]

[0186] 식중, -----R_1 및 R_6 은 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가지며,



(VI)

[0187]

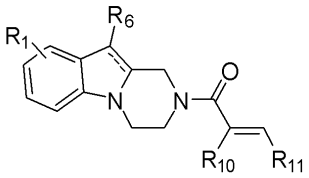
[0188] 식중 m, n, R_2, R_3, R_4 및 은 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가지며 Y 는 OH 또는 적합한 이탈기이다.

[0189] 아미드화 반응은 다른 경로들에 의해 수행될 수 있다. 예를들어, 상기 아미드화 반응은 적합한 용매에서의 DMAP 또는 HOBT와 같은, 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 촉매량의 유기염기의 존재하에서 1,1-디시클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC)와 같은 카보디이미드와 함께 카복시산의 활성화에 의해 이루어질 수 있을 것이다. 아미드화 반응은 마찬가지로 디클로로메탄과 같은 아프로틱 용매 및 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민과 같은 유기 염기 용매의 존재하에서 아실 클로라이드들을 이용하여 이뤄질수 있다. 이 반응은 또한 에스테르 (Y=OR)로부터 출발하여, R 이 p-니트로페닐 또는 에틸트리플루오로아세테이트와 같은 훌륭한 이탈기 인때, 촉매의 염기의 조건들을 사용하여 수행될 수 있다.

[0190] 화학식 (IV) 및 (VI)의 화합물들은 상업적으로 이용가능하거나 또는 상업적으로 이용가능한 생산물들로부터 알려진 방법들 또는 그의 변형된 방법들에 따라 합성될 수 있다.

[0191] **방법 C**

[0192] 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매 화합물의 합성 공정으로, 상기 공정은 화학식 (VII)의 화합물과 화학식(III)의 화합물 사이의 반응을 포함한다.



[0193] **(VII)**

[0194] 식중 -----, R_1 및 R_6 은 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가지며,

[0195] R_{10} 및 R_{11} 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

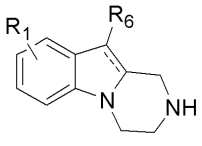


[0196] **(III)**

[0197] 식중 R_4 및 R_5 는 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가진다.

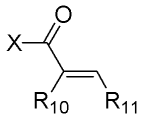
[0198] 상기 언급된 공정은 식중 n 또는 m 이 0 이고 적어도 하나의 R_{10} 또는 R_{11} 이 수소인 경우 화학식 (I)의 화합물들을 얻는데 유효하다.

[0199] 화학식 (VII)의 화합물들은 화학식 (IV) 의 화합물과 화학식 (VIII)의 화합물 사이의 반응에 의해 차례로 제조될 수 있다.



[0200] **(IV)**

[0201] 식중 ----- , R_1 및 R_6 은 화학식 (I)에서와 동일한 의미를 가지며,



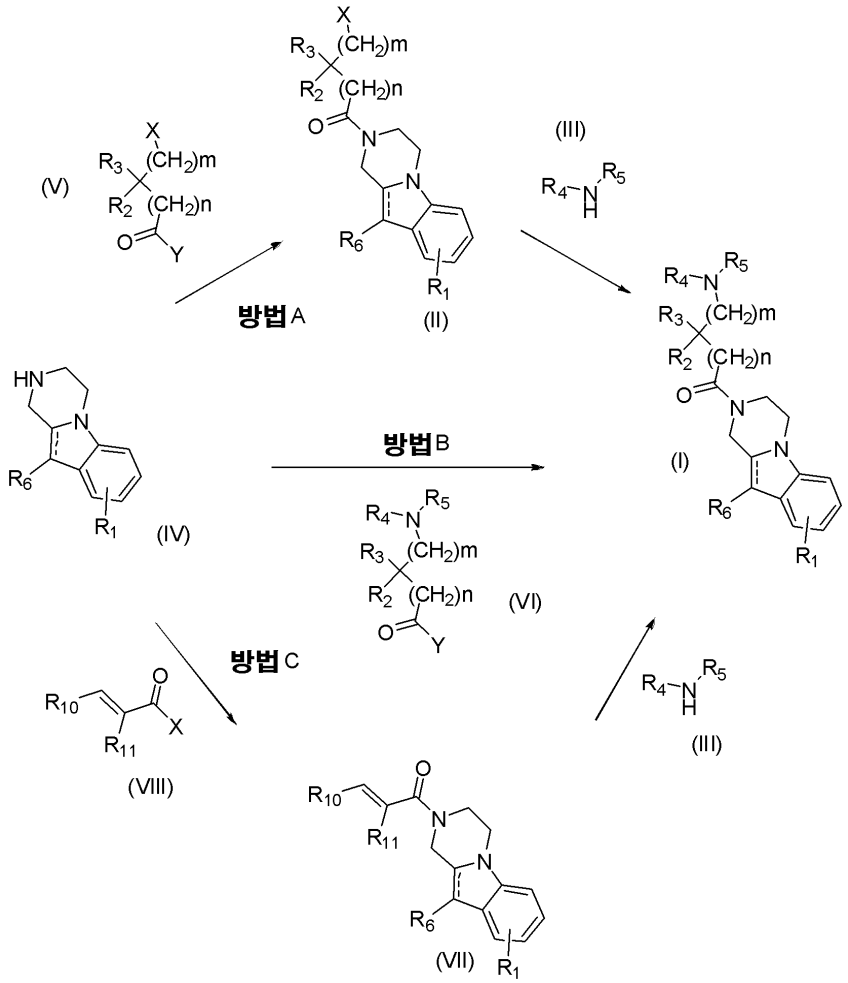
(VIII)

[0202]

[0203] R_{10} 및 R_{11} 는 화학식 (VII)에서와 동일한 의미를 가지며 X는 적합한 이탈기이다.

[0204] 상기 반응은 적합한 염기 및 유기 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 염기의 예들은 수산화물, 카보네이트들 및 알칼리 금속들 또는 알칼리 토금속들의 설페이트들과 같은 무기 염기들 및 모노(C_1-C_5 알킬)아민, 디(C_1-C_5 알킬)아민, 등과 같은 유기 염기들을 포함하나 그에 한정되지 않는다. 용매들의 예들은 본 발명이 관련된 종래 기술에서 전통적으로 사용된 유기용매들, 바람직하게는 비활성 유기용매들을 포함하나 그에 한정되지 않는다. 더욱 특별하게는, 본 발명에서 사용된 유기 용매들의 예들은 디에틸에테르, 테트라히드로푸란과 같은 에테르들; 메탄올, 에탄올, 프로판올과 같은 C_1-C_6 제1급 알코올들; 클로로폼, 메틸렌 클로라이드과 같은 할로겐 화합물들;아세토니트릴과 같은 니트릴 화합물들, 등이다. 상기 반응은 -30 ℃ 및 사용된 용매의 환류온도 사이에서 손쉽게 실행될 수 있다. 할로겐들은 이들 반응들에 대해 특히 적합한 이탈기들이다. 화학식 (IV) 및 (VIII) 의 화합물들은 상업적으로 이용가능하거나 또는 상업적으로 이용가능한 생산물들로부터 알려진 방법들 또는 그의 변형된 방법들에 따라 합성될 수 있다.

[0205] 화학식 (I) 의 화합물들의 제조를 위한 일반적인 합성 경로들이 다음의 반응식에서 보여진다:



[0206]

[0207] 또한 본 발명의 목적은 적어도 하나의 상기 정의된 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염,

이성질체, 전구약물 또는 용매 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 의약들 약학적 조성물들을 제공하는 것이다.

[0208] 용어 "부형제"는 활성 성분보다 약물 화합물의 구성요소들을 나타낸다 (European Medicines Agency- EMA로부터 얻은 정의). 그들은 바람직하게는 "캐리어, 보조약 및/또는 비히클"을 포함한다. 캐리어들은 약물들의 수송 및 효능을 향상시키기 위해 물질들이 포함된 형태들이다. 약물 캐리어들은 이용된다. 생체내 약물 작용들을 연장시키고, 약물 대사를 감소시키며, 약물 독성을 감소시키기 위하여 조절된-방출 기술과 같은 약물-수송 시스템들에 있어서 사용된다. 캐리어들은 또한 약학적 작용들의 목표 부위들에 대한 약물 수송의 효과를 증가시키기 위한 디자인에 사용된다(U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). 보조약은 예측가능한 방식으로 활성 성분의 작용에 영향을 미치는 약물 생산물 제형에 첨가된 물질이다. 비히클은 부형제 또는, 바람직하게는 치료적 작용이 없는 물질이며, 약의 투여를 위한 벌크(bulk)를 제공하기 위한 매체로서 사용된다 (Stedman's Medical Spellchecker, ⓒ 2006 Lippincott Williams & Wilkins).그러한 약학적 캐리어들, 보조약 또는 비히클들은 물 및 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등과 같은 석유, 동물, 야채 또는 합성 기원을 포함하는 오일들, 부형제, 디스그레간트(disgregants), 습윤제 또는 희석제와 같은 살균의 액체들일 수 있다.적합한 약학적 캐리어들이 "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W . Martin 에 설명되어 있다.

[0209] 이들 부형제들 및 사용될 용량의 선택은 약학적 조성물의 적용 형태에 의존한다. 본 발명에 따른 약학적 조성물들은 어느 투여 경로, 경구의 또는 폐로, 비강으로, 직장으로 및/또는 정맥주사로와 같은 비경구적으로 경로에 의해 투여되기 위하여 개조될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 제형은 국소의 또는 전체의 적용, 특히 피부의, 피하의, 근육내의, 관절내의, 복강내의 폐의, 구강의, 설하의, 코의, 피부를 통한, 질의, 경구의 또는 비경구의 적용을 위하여 개조될 수 있다. 직장의 적용의 바람직한 형태는 좌약에 의한 것이다.

[0210] 경구 적용을 위한 적합한 조제용 물질(preparations)은 태블렛, 정제, 츄잉껌, 캡슐, 그래뉼, 드롭스 또는 시럽이다. 비경구 적용을 위한 적합한 조제용 물질(preparations)은 용액, 현탁액, 재구성 가능한 건조 조제용 물질 또는 스프레이들이다.

[0211] 본 발명의 약학적 조성물은 경피의 적용을 위하여 용해된 형태 또는 패치들에서 침적물(deposits)로서제 제형화될 수 있다. 피부 적용들은 연고, 젤, 크림, 로션, 현탁액 또는 에멀젼을 포함한다.

[0212] 본 발명의 또다른 측면은 시그마 리셉터-매개된 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이며, 상기 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에게 치료적으로 유효량의 상기 정의된 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0213] 일반적으로 본 발명에서 사용된 효과적 투여된 양은 선택된 화합물의 상대적 효능, 치료될 장애의 심각성, 또는 연령, 체중 또는 투여방식에 의존한다. 그러나, 활성 화합물들은 일반적 0.1 내지 500 mg/kg/일 범위의 총 하루 투여량으로, 일반적으로 하루에 한번 또는 그 이상, 예를들어, 매일 1, 2, 3 또는 4회로 투여될 것이다.

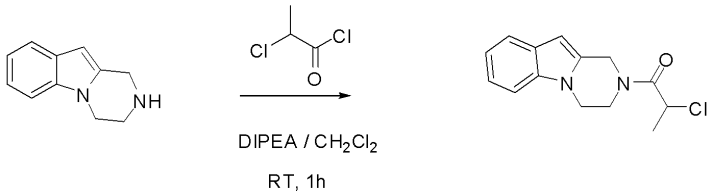
[0214] 본 발명에서 일반 용어들을 설명하였으며 이는 다음의 실시예들을 참조하여 보다 쉽게 이해될 것이고, 실예로서 나타나며 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

[0215] **실시예**

[0216] **방법 A**

[0217] **실시예 1: 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온**

[0218] 1.1 2-클로로-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온 의 합성

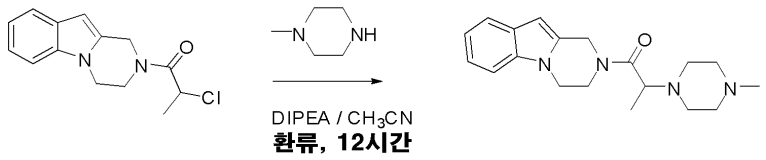


[0219]

[0220] 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 내의 1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌 (200 mg, 1.16 mmol) 혼합물에 디이소프로필에틸아민(300 mg, 2.,3 mmol) 이 첨가되었고, 뒤이어 0 ℃에서 2-클로로프로판오일 클로라이드 (162 mg, 1.28 mmol)의 드롭방식(drop-wise) 추가가 행해졌다. 상기 반응은 1 시간 동안 교반되고, 물로 급냉되었고,

그리고디클로로메탄으로 추출되었다. 상기 결합된 유기 층들은 물과 소금물(brine)로 세척되었고 , 마그네슘 설페이트로 건조되었고 그리고나서 증발되고 건조되어 오렌지 오일로서 조생성물(crude product) (283 mg, 93% 수득율)을 제공하였다.

[0221] 1.2 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온 의 합성



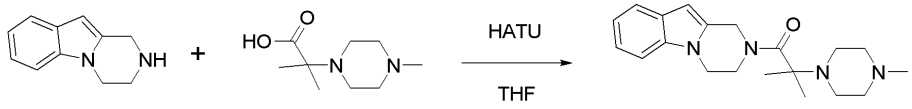
[0222]

[0223] 무수의 아세토니트릴 (20 mL) 내의 2-클로로-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온 (170 mg, 0.65 mmol) 혼합물에, 디이소프로필에틸아민 (167 mg, 1.3 mmol) 이 추가되었고 뒤어어 메틸피페라진 (130 mg, 1.3 mmol)의 드롭방식(drop-wise) 추가가 행해졌다.

[0224] 상기 반응은 12시간 동안 환류 하에 교반되었다. 냉각 및 증발하여 건조된 후 물이 추가되고 상기 혼합물은 디클로로메탄으로 추출되었다. 상기 결합된 유기 층들은 물, 소금물(brine)로 세척되었고 마그네슘 설페이트로 건조되었고 그리고나서 증발되고 건조되어 브라운 오일로서 조생성물(crude product) (100 mg, 47% 수득율) 을 제공하였다.

[0225] **방법 B**

[0226] **실시예 2: 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온**



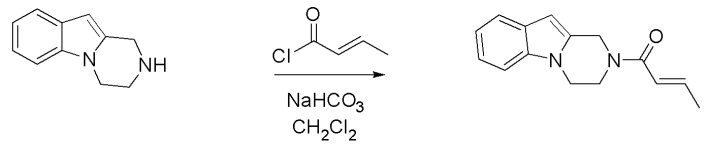
[0227]

[0228] 무수의 THF (18 mL) 내의 2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판오익 에시드 디히드로브로마이드 (308 mg, 0.89 mmol) 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (225 mg, 1.74 mmol) 이 추가되었고 혼합물은 10분간 교반되었다. 결과의 백색 현탁액에 1,2,3,4- 테트라히드로-피라지노[1,2-a]인돌 (150 mg, 0.87 mmol) 및 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (HATU) (519 mg, 1.36 mmol) 이 첨가되었고 상기 혼합물은 55-65 ?C에서 6 시간 동안 및 실온에서 하루동안 교반되었다. 상기 크루드(crude)는 농축되고, 물로 급냉되었고 드클로로메탄으로 추출되었다. 상기 결합된 유기 층들은 연속하여 물 및 소금으로 세척되었으며, 마그네슘 설페이트로 건조되고 그리고 나서 증발되어 건조되었으며 상기 제목의 화합물 (155 mg, 52% 수득율)을 제공하기 위하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 된 조생성물(crude product) 을 제공하였다.

[0229] **방법 C**

[0230] **실시예 3: 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온**

[0231] 3.1 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부트-2-엔-1-온 의 합성

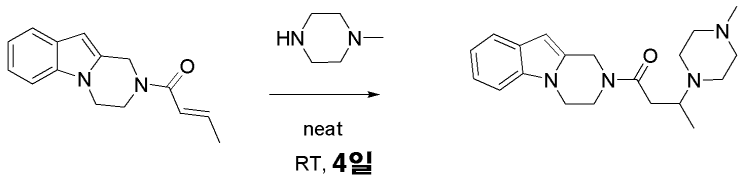


[0232]

[0233] 메틸렌클로라이드 (20 mL) 내의 1,2,3,4-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌 (2 g , 11.6 mmol) 혼합물에 나트륨 수소 카보네디트 (1.95 g, 22.3 mmol) 가 첨가되고 뒤이어 0℃ 에서 크로토노일클로라이드 (1.82 g, 17.4 mmol)의 드롭방식(drop-wise) 추가가 행해졌다. 상기 반응은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 물로 냉각되었으며 디클로로메탄으로 추출되었다.상기 결합된 유기층들은 물 및 소금물로 세척되었고, 마그네슘 설페이트로 건조되었으며 그리고나서 증발되어 건조되고 오일로서 조생성물 (1.11 g, 40% 수득율)을 제공하였다.

[0234]

[0235] 3.2 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온 의 합성

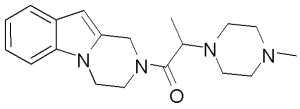
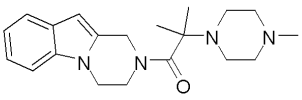
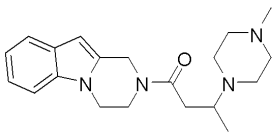
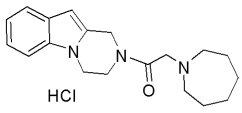
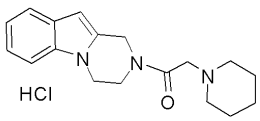


[0236]

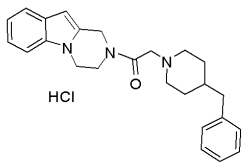
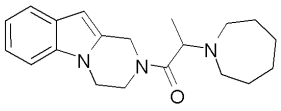
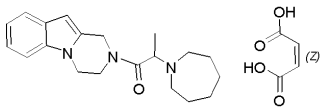
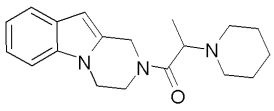
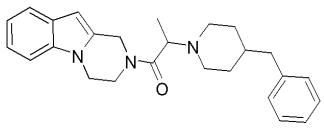
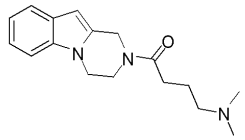
[0237] N-메틸피페라진 (3 mL)에, 1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부트-2-엔-1-온(112 mg, 0.6 mmol)가 첨가되고 상기 용액은 실온에서 하루밤동안 교반되었다. 상기 TLC 모니터링에 의해 완결될 때까지 4일 동안 교반되었고, 물로 급냉되었으며, 디클로로메탄으로 추출되었다. 상기 결합된 유기 층들은 물 및 소금물로 세척되었고, 마그네슘 설페이트로 건조되었으며, 그리고나서 증발되어 건조되었으며 고체로서 조생성물 (56 mg, 35% 수득율)을 제공하였다.

[0238] 특별한 화학식 (I)의 화합물들이 아래의 표 (I) 에 나열된다.

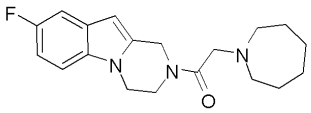
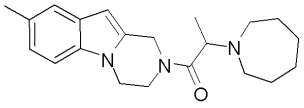
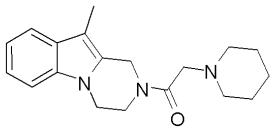
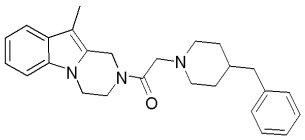
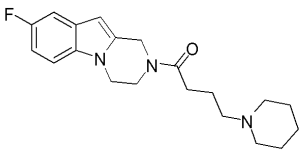
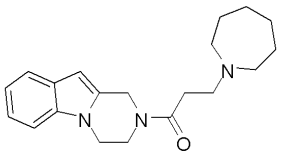
[0239] [표 1]

Ex	구조	이름	NMR
1		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 46%) and 6.29 (s, 54%) (1H), 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 54%) and 5.18 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.05 (d, J = 16.2 Hz, 54%) and 4.77 (d, J = 17.1 Hz, 46%) (1H), 4.39 – 3.94 (m, 4H), 3.62 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.77 – 2.35 (m, 8H), 2.30 (s, 46%) and 2.26 (s, 54%) (3H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 46%) and 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 54%) (3H).
2		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온 0	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.08 – 4.68 (m, 2H), 4.25 – 3.90 (m, 4H), 2.84 – 2.25 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (s, 6H).
3		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 35%) and 4.91 (s, 65%) (2H), 4.24 – 3.94 (m, 4H), 3.36 – 3.12 (m, 1H), 2.86 – 2.15 (m, 13H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 35%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
4		2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온 히드로클로라이드	^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.59 (bs, 1H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (ddt, J = 9.1, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 1H), 6.35 (s, 60%) and 6.33 (s, 40%) (1H), 4.93 (s, 60%) and 4.88 (s, 40%) (2H), 4.46 (s, 60%) and 4.42 (s, 40%) (2H), 4.29 – 4.20 (m, 60%) and 4.20 – 4.10 (m, 40%) (2H), 4.09 – 3.98 (m, 40%) and 3.98 – 3.85 (m, 60%) (2H), 3.28 – 3.04 (m, 4H), 1.93 – 1.73 (m, 4H), 1.73 – 1.48 (m, 4H).
5		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온히드로클로라이드	^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.52 (bs, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 60%) and 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 40%) (1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.36 (s, 60%), 6.34 (s, 40%) (1H), 4.93 (s, 60%) and 4.89 (s, 40%) (2H), 4.43 (s, 60%) and 4.38 (s, 40%) (2H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 60%) and 4.20 – 4.10 (m, 40%) (2H), 4.08 – 4.00 (m, 40%) and 3.94 (t, J = 5.4 Hz, 60%) (2H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 3.09 – 2.87 (m, 2H), 1.90 – 1.57 (m, 5H), 1.52 – 1.33 (m, 1H).

[0240]

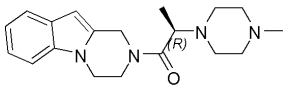
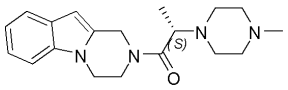
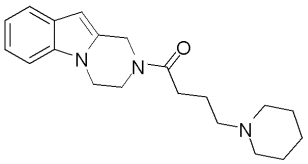
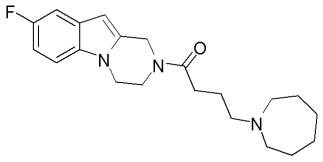
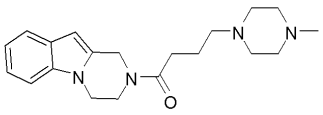
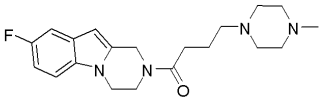
6		2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온히드로클로라이드	^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.54 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 68%) and 6.32 (s, 32%) (1H), 4.92 (s, 68%) and 4.86 (s, 32%) (2H), 4.55 – 4.32 (m, 2H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 68%) and 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 32%) (2H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 32%) and 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 68%) (2H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 3.06 – 2.83 (m, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.42 (m, 5H).
7		2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 6.32 (s, 44%) and 6.29 (s, 56%) (1H), 5.43 (d, J = 16.2 Hz, 56%) and 5.08 (d, J = 17.1 Hz, 44%) (1H), 4.95 (d, J = 16.1 Hz, 56%) and 4.85 (d, J = 17.1 Hz, 44%) (1H), 4.44 – 3.91 (m, 3H), 3.75 – 3.53 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.45 (m, 2H), 1.74 – 1.28 (m, 8H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 44%) and 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).
8		2-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온 말리에이트	^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.34 (bs, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 56%) and 6.33 (s, 44%) (1H), 6.05 (s, 2H), 5.18 – 4.63 (m, 2H), 4.36 – 3.83 (m, 4H), 3.57 – 2.94 (m, 5H), 2.01 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.52 (m, 4H).
9		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 6.32 (s, 51%) and 6.29 (s, 49%) (1H), 5.30 (d, J = 16.3 Hz, 49%) and 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 51%) (1H), 5.07 (d, J = 16.2 Hz, 49%) and 4.72 (d, J = 17.0 Hz, 51%) (1H), 4.44 – 3.90 (m, 4H), 3.65 – 3.46 (m, 1H), 2.61 – 2.26 (m, 4H), 1.59 – 1.28 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 51%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 49%) (3H).
10		2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 50%) and 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 50%) (1H), 7.35 – 6.97 (m, 8H), 6.32 (s, 50%) and 6.29 (s, 50%) (1H), 5.27 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 5.20 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.03 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.73 (d, J = 17.1 Hz, 50%) (1H), 4.40 – 3.90 (m, 4H), 3.68 – 3.46 (m, 1H), 2.80 – 2.27 (m, 5H), 2.21 – 1.97 (m, 1H), 1.73 – 1.37 (m, 2H), 1.36 – 1.05 (m, 2H) , 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 50%) and 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 50%) (3H), 1.02 – 0.79 (m, 1H).
11		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(디메틸아미	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.31 (s, 41%) and 6.30 (s, 59%) (1H), 4.97 (s, 41%) and 4.91 (s, 59%) (2H), 4.22 – 3.92 (m, 4H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 41%) and 2.20 (s, 59%) (6H), 1.86 (h,

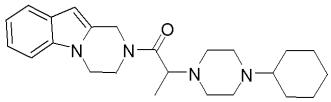
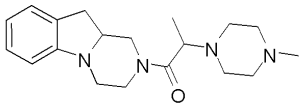
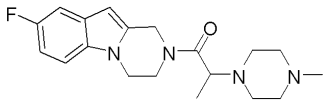
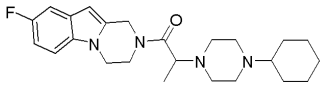
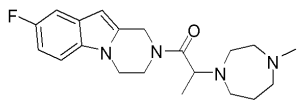
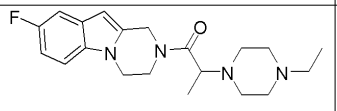
[0241]

		노)부탄-1-온	J = 7.1 Hz, 2H).
12		2-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.92 (td, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 50%) and 6.26 (s, 50%) (1H), 5.13 (s, 50%) and 4.94 (s, 50%) (2H), 4.21 – 4.02 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 4H), 1.71 – 1.46 (m, 8H).
13		2-(아제판-1-일)-1-(8-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 43%) and 6.20 (s, 57%) (1H), 5.40 (d, J = 16.3 Hz, 57%) and 5.06 (d, J = 17.0 Hz, 43%) (1H), 4.92 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 4.82 (d, J = 17.1 Hz, 43%) (1H), 4.42 – 3.87 (m, 4H), 3.78 – 3.50 (m, 1H), 2.87 – 2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.69 – 1.37 (m, 8H), 1.28 – 1.07 (m, 3H).
14		1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.54 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 40%) and 4.89 (s, 60%) (2H), 4.19 – 3.95 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.26 (s, 40%) and 2.25 (s, 60%) (3H), 1.62 – 1.48 (m, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).
15		2-(4-벤질피페리딘-1-일)-1-(10-메틸-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)에탄온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.04 (m, 8H), 5.06 (s, 42%) and 4.88 (s, 58%) (2H), 4.21 – 3.98 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.60 – 2.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.71 – 1.41 (m, 3H), 1.37 – 1.12 (m, 1H).
16		1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.01 – 6.84 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.96 (s, 39%) and 4.90 (s, 61%) (2H), 4.26 – 3.88 (m, 4H), 2.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 6H), 1.87 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 4H), 1.50 – 1.33 (m, 2H).
17		3-(아제판-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 38%) and 4.92 (s, 62%) (2H), 4.25 – 3.80 (m, 4H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.80 – 2.57 (m, 6H), 1.75 – 1.45 (m, 8H).

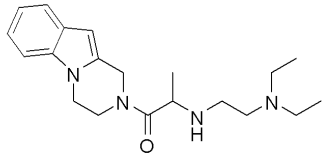
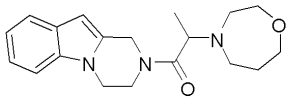
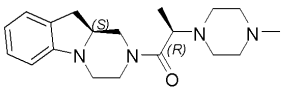
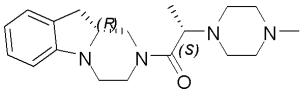
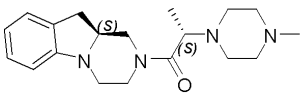
[0242]

[0243]

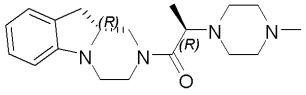
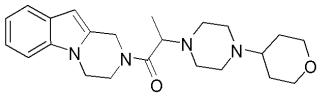
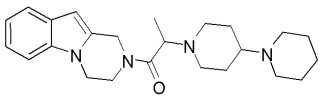
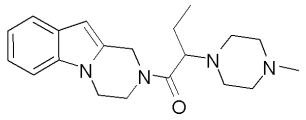
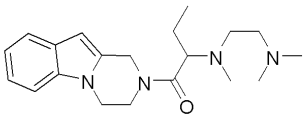
18		(R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 46%) and 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 54%) (1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.26 (d, J = 16.1 Hz, 54%) and 5.08 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.03 (d, J = 16.5 Hz, 54%) and 4.79 (d, J = 17.3 Hz, 46%) (1H), 4.37 – 3.89 (m, 4H), 3.79 (dq, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.32 (m, 8H), 2.26 (s, 54%) and 2.14 (s, 46%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 54%) and 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 46%) (3H).
19		(S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 46%) and 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 54%) (1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.26 (d, J = 16.1 Hz, 54%) and 5.08 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.03 (d, J = 16.5 Hz, 54%) and 4.79 (d, J = 17.3 Hz, 46%) (1H), 4.37 – 3.89 (m, 4H), 3.79 (dq, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.32 (m, 8H), 2.26 (s, 54%) and 2.14 (s, 46%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 54%) and 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 46%) (3H).
20		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(피페리딘-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 39%) and 4.92 (s, 61%) (2H), 4.22 – 3.92 (m, 4H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 – 2.25 (m, 6H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).
21		4-(아제판-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.30 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (tt, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 50%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 4.98 (s, 50%) and 4.93 (s, 50%) (2H), 4.26 – 4.00 (m, 4H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63 – 2.47 (m, 4H), 1.85 (dp, J = 14.9, 7.3 Hz, 2H), 1.76 – 1.48 (m, 8H).
22		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 1H), 6.31 (s, 50%) and 6.29 (s, 50%) (1H), 5.00 (s, 50%) and 4.95 (s, 50%) (2H), 4.25 – 4.01 (m, 4H), 2.73 – 2.38 (m, 12H), 2.32 (s, 50%) and 2.27 (s, 50%) (3H), 2.00 – 1.78 (m, 2H).
23		1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.31 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 50%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 4.99 (s, 50%) and 4.93 (s, 50%) (2H), 4.24 – 3.98 (m, 4H), 2.65 – 2.26 (m, 12H), 2.23 (s, 50%) and 2.20 (s, 50%) (3H), 1.95 – 1.74 (m, 2H).

24		2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (d, J = 16.0 Hz, 50%) and 5.09 (d, J = 16.8 Hz, 50%) (1H), 4.98 (d, J = 16.1 Hz, 50%) and 4.78 (d, J = 17.1 Hz, 50%) (1H), 4.45 – 3.84 (m, 4H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 2.72 – 2.42 (m, 7H), 2.43 – 2.06 (m, 2H), 1.99 – 1.48 (m, 5H), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 50%) and 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 50%) (3H), 1.33 – 0.95 (m, 5H).
25		2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.19 – 6.99 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 – 6.40 (m, 1H), 4.77 – 4.54 (m, 1H), 4.36 – 4.06 (m, 1H), 3.70 – 3.46 (m, 3H), 3.46 – 2.75 (m, 4H), 2.75 – 2.39 (m, 9H), 2.35 (s, 41%) and 2.32 (s, 59%) (3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 41%) and 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 59%) (3H).
26		1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.36 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (ddd, J = 9.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (tt, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.26 (d, J = 16.2 Hz, 50%) and 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.1 Hz, 50%) and 4.78 (d, J = 16.7 Hz, 50%) (1H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 4.17 – 3.89 (m, 2H), 3.82 (q, J = 6.7 Hz, 50%) and 3.77 (q, J = 6.7 Hz, 50%) (1H), 2.71 – 2.27 (m, 8H), 2.26 (s, 50%) and 2.15 (s, 50%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 50%) and 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 50%) (3H).
27		2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.19 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 50%) and 6.24 (s, 50%) (1H), 5.17 (d, J = 15.6 Hz, 50%) and 5.16 (d, J = 17.2 Hz, 50%) (1H), 4.97 (d, J = 15.9 Hz, 50%) and 4.76 (d, J = 17.3 Hz, 50%) (1H), 4.37 – 3.83 (m, 5H), 3.71 – 3.45 (m, 1H), 2.63 (m, 8H), 1.80 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 50%) and 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 50%) (3H), 1.22 – 0.99 (m, 6H).
28		1-(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (DMSO) δ: 7.41 (td, J = 8.0, 7.6, 4.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 9.4, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (tt, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.28 (d, J = 16.3 Hz, 40%) and 4.89 (d, J = 17.7 Hz, 60%) (1H), 4.84 (d, J = 16.7 Hz, 40%) and 4.79 (d, J = 16.9 Hz, 60%) (1H), 4.33 – 3.63 (m, 5H), 2.81 – 2.55 (m, 6H), 2.16 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.53 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 60%) and 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 40%) (3H).
29		2-(4-에틸피페라진-1-일)-1-(8-플루오로-	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.31 (dt, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (tt, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.26 (d, J = 16.2 Hz, 50%) and 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.4 Hz, 50%) and

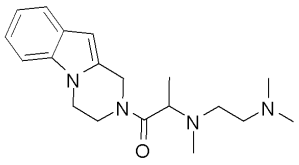
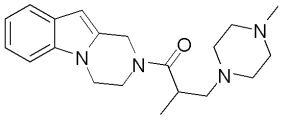
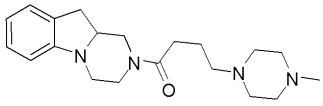
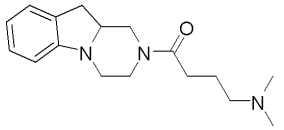
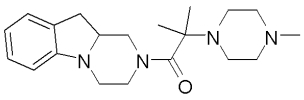
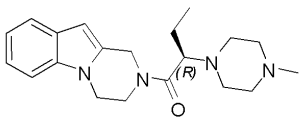
[0244]

		3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	4.78 (d, J = 17.4 Hz, 50%) (1H), 4.35 – 3.90 (m, 4H), 3.82 (q, J = 6.7 Hz, 50%) and 3.77 (q, J = 6.7 Hz, 50%) (1H), 2.70 – 2.20 (m, 8H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 50%) and 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 50%) (2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 50%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 50%) and 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 50%) (3H).
30		2-(2-(디에틸아미노)에틸아미노)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.15 – 4.87 (m, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 4H), 3.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 – 2.38 (m, 8H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 40%) and 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 60%) (3H), 1.00 (dt, J = 11.5, 6.9 Hz, 6H).
31		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(1,4-옥스아제판-4-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 43%) and 6.30 (s, 57%) (1H), 5.34 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 5.13 (d, J = 17.0 Hz, 43%) (1H), 4.95 (d, J = 16.2 Hz, 57%) and 4.81 (d, J = 17.3 Hz, 43%) (1H), 4.44 – 3.90 (m, 4H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 – 3.44 (m, 1H), 2.94 – 2.63 (m, 4H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 57%) and 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 43%) (3H).
32		(R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.10 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 57%) and 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 43%) (1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.9 Hz, 43%) and 4.20 (d, J = 12.1 Hz, 57%) (1H), 3.64 – 3.46 (m, 4H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.35 (m, 9H), 2.31 (s, 43%) and 2.29 (s, 57%) (3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 43%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 57%) (3H).
33		(S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.10 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 57%) and 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 43%) (1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.9 Hz, 43%) and 4.20 (d, J = 12.1 Hz, 57%) (1H), 3.64 – 3.46 (m, 4H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.35 (m, 9H), 2.31 (s, 43%) and 2.29 (s, 57%) (3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 43%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 57%) (3H).
34		(S)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 64%) and 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 36%) (1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 36%) and 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 64%) (1H), 3.67 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.89 (td, J = 12.1, 2.9 Hz, 64%) and 2.80 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 36%) (1H), 2.71 – 2.35 (m, 9H), 2.29 (s, 36%) and 2.28 (s, 64%) (3H), 1.24 (d,

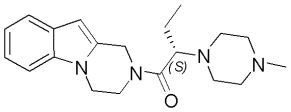
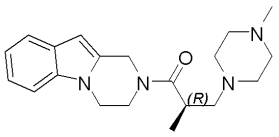
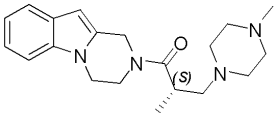
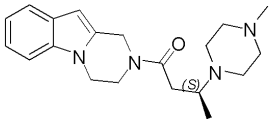
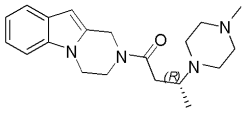
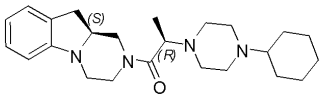
[0245]

			J = 6.8 Hz, 36%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 64%) (3H).
35		(R)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 64%) and 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 36%) (1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 36%) and 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 64%) (1H), 3.67 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.89 (td, J = 12.1, 2.9 Hz, 64%) and 2.80 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 36%) (1H), 2.71 – 2.35 (m, 9H), 2.29 (s, 36%) and 2.28 (s, 64%) (3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 36%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 64%) (3H).
36		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-(테트라히드로 -2H-피란-4-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 44%) and 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 56%) (1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 44%) and 6.27 (s, 56%) (1H), 5.19 (d, J = 16.1 Hz, 44%) and 5.18 (d, J = 17.0 Hz, 56%) (1H), 5.00 (d, J = 16.1 Hz, 56%) and 4.77 (d, J = 17.1 Hz, 44%) (1H), 4.35 – 3.90 (m, 6H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.22 (m, 2H), 2.79 – 2.28 (m, 9H), 1.89 – 1.41 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 44%) and 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).
37		2-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 44%) and 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 56%) (1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.32 (s, 44%) and 6.27 (s, 56%) (1H), 5.20 (d, J = 16.1 Hz, 44%) and 5.17 (d, J = 17.1 Hz, 56%) (1H), 4.94 (d, J = 16.2 Hz, 56%) and 4.76 (d, J = 17.3 Hz, 44%) (1H), 4.37 – 3.78 (m, 4H), 3.62 (qd, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 2.90 – 2.24 (m, 8H), 2.24 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.51 (m, 8H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 44%) and 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).
38		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 45%) and 6.29 (s, 55%) (1H), 5.23 – 4.72 (m, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 4H), 3.32 (dt, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.14 (m, 4H), 2.29 (s, 45%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).
39		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.21 (d, J = 16.4 Hz, 50%) and 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 50%) (1H), 5.03 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.83 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 4.45 – 3.91 (m, 4H), 3.59 – 3.44 (m, 1H), 2.55 – 2.23 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.98 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.49 (m, 1H), 0.95 – 0.74 (m, 3H).

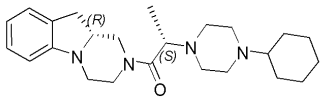
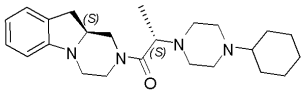
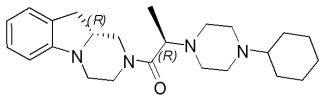
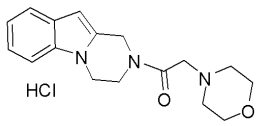
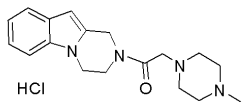
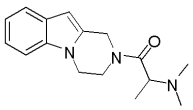
[0246]

40		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 50%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.26 (d, J = 16.5 Hz, 50%) and 5.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.75 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 4.54 – 3.87 (m, 4H), 3.79 (dq, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.75 – 1.89 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 50%) and 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 50%) (3H).
41		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (d, J = 16.4 Hz, 58%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 4.80 (d, J = 16.5 Hz, 42%) (1H), 4.56 – 3.75 (m, 4H), 3.70 – 3.45 (m, 1H), 2.91 – 1.73 (m, 10H), 2.13 (s, 42%) and 1.88 (s, 58%) (3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 42%), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 58%) (3H).
42		4-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 24.1, 12.5 Hz, 1H), 3.98 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 3.32 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.72 (m, 2H), 2.70 – 2.37 (m, 13H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (h, J = 7.3 Hz, 2H).
43		4-(디메틸아미노)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.19 – 7.02 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 23.4, 12.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.78 (m, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.33 (m, 1H), 3.31 – 3.08 (m, 1H), 3.06 – 2.72 (m, 3H), 2.71 – 2.33 (m, 5H), 2.27 (s, 6H), 1.86 (h, J = 7.2 Hz, 1H).
44		2-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.18 – 6.95 (m, 2H), 6.66 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.70 – 4.44 (m, 1H), 4.21 – 4.00 (m, 1H), 3.83 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.10 (m, 3H), 3.09 – 2.42 (m, 13H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 1.08 (dd, J = 19.5, 6.7 Hz, 3H).
45		(R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 45%) and 6.29 (s, 55%) (1H), 5.23 – 4.72 (m, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 4H), 3.32 (dt, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.14 (m, 4H), 2.29 (s, 45%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).

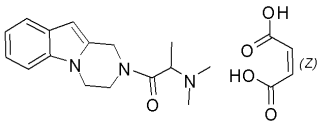
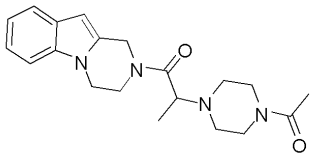
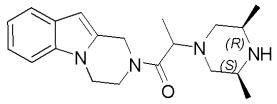
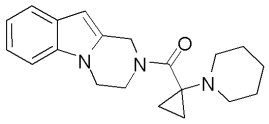
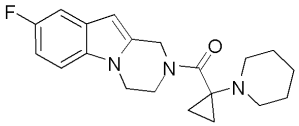
[0247]

46		(S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 45%) and 6.29 (s, 55%) (1H), 5.23 – 4.72 (m, 2H), 4.31 – 3.96 (m, 4H), 3.32 (dt, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.14 (m, 4H), 2.29 (s, 45%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).
47		(R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (d, J = 16.4 Hz, 58%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 4.80 (d, J = 16.5 Hz, 42%) (1H), 4.56 – 3.75 (m, 4H), 3.70 – 3.45 (m, 1H), 2.91 – 1.73 (m, 10H), 2.13 (s, 42%) and 1.88 (s, 58%) (3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 42%), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 58%) (3H).
48		(S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (d, J = 16.4 Hz, 58%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 4.80 (d, J = 16.5 Hz, 42%) (1H), 4.56 – 3.75 (m, 4H), 3.70 – 3.45 (m, 1H), 2.91 – 1.73 (m, 10H), 2.13 (s, 42%) and 1.88 (s, 58%) (3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 42%), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 58%) (3H).
49		(S)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 35%) and 4.91 (s, 65%) (2H), 4.24 – 3.94 (m, 4H), 3.36 – 3.12 (m, 1H), 2.86 – 2.15 (m, 13H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 35%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
50		(R)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 35%) and 4.91 (s, 65%) (2H), 4.24 – 3.94 (m, 4H), 3.36 – 3.12 (m, 1H), 2.86 – 2.15 (m, 13H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 35%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
51		(R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.8 Hz, 40%) and 4.23 (d, J = 12.4 Hz, 60%) (1H), 3.79 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.16 – 2.68 (m, 4H), 2.67 – 2.49 (m, 8H), 2.37 – 2.13 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.38 – 0.96 (m, 8H).

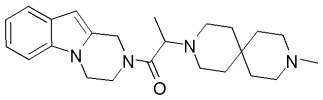
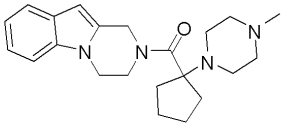
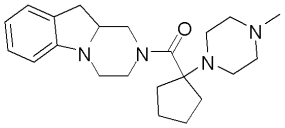
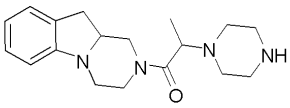
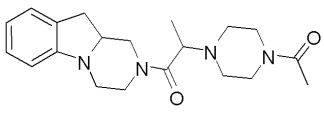
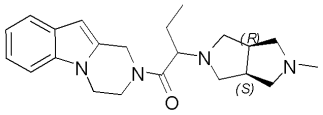
[0248]

52		(S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.8 Hz, 40%) and 4.23 (d, J = 12.4 Hz, 60%) (1H), 3.79 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.16 – 2.68 (m, 4H), 2.67 – 2.49 (m, 8H), 2.37 – 2.13 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.38 – 0.96 (m, 8H).
53		(S)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((S)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 37%) and 4.22 (d, J = 12.7 Hz, 63%) (1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.48 – 2.74 (m, 5H), 2.74 – 2.46 (m, 9H), 2.33 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.40 – 0.97 (m, 8H).
54		(R)-2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1-((R)-3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 4.34 (d, J = 12.6 Hz, 37%) and 4.22 (d, J = 12.7 Hz, 63%) (1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.48 – 2.74 (m, 5H), 2.74 – 2.46 (m, 9H), 2.33 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.40 – 0.97 (m, 8H).
55		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-모르포리노에탄온 히드로클로라이드	^{1}H NMR (DMSO) δ: 10.27 (bs, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, J = 5.0 Hz, 62%) and 7.42 (d, J = 5.0 Hz, 38%) (1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 62%) and 6.34 (s, 38%) (1H), 4.93 (s, 62%) and 4.89 (s, 38%) (2H), 4.68 – 4.35 (m, 2H), 4.26 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.69 (m, 6H), 3.53 – 3.03 (m, 2H).
56		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄온 히드로클로라이드	^{1}H NMR (DMSO) δ: 11.67 (bs, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 63%) and 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 37%) (1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 63%) and 6.33 (s, 37%) (1H), 4.91 (s, 2H), 4.51 – 4.08 (m, 4H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.59 – 3.23 (m, 8H), 2.80 (s, 3H).
57		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 50%) and 6.30 (s, 50%) (1H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 5.08 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.81 (d, J = 17.0 Hz, 50%) (1H), 4.41 – 3.94 (m, 4H), 3.53 (dq, J = 16.2, 6.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 50%) and 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 50%) (3H).

[0249]

58		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)프로판-1-온 말리에이트	^{1}H NMR (DMSO) δ: 9.68 (bs, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 6.34 (s, 56%) and 6.32 (s, 44%) (1H), 6.01 (s, 2H), 5.16 – 4.97 (m, 1H), 4.93 (d, J = 16.3 Hz, 44%) and 4.83 (d, J = 16.8 Hz, 56%) (1H), 4.66 – 4.48 (m, 1H), 4.34 – 3.82 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 56%) and 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 44%) (3H).
59		2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 57%) and 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 43%) (1H), 7.20 (td, J = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 43%) and 6.29 (s, 57%) (1H), 5.21 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 43%) (1H), 5.03 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 4.79 (d, J = 16.9 Hz, 43%) (1H), 4.32 – 3.93 (m, 4H), 3.85 – 3.12 (m, 5H), 2.71 – 2.37 (m, 4H), 2.07 (s, 43%) and 2.03 (s, 57%) (3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 43%) and 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 57%) (3H).
60		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.57 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 50%) and 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 50%) (1H), 7.19 (tt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.33 (s, 50%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.24 (d, J = 17.1 Hz, 50%) and 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 50%) (1H), 5.01 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.73 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 4.36 – 3.86 (m, 4H), 3.63 (q, J = 6.7 Hz, 50%) and 3.59 (q, J = 6.7 Hz, 50%) (1H), 3.04 – 2.41 (m, 4H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 50%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H), 1.10 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 50%) and 1.05 – 0.96 (m, 50%) (3H).
61		(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일)시클로프로필)메타논	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.28 – 4.06 (m, 4H), 2.47 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 4H), 1.43 – 1.29 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H).
62		(8-플루오로-3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(피페리딘-1-일)시클로프로필)메타논	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 4H), 2.53 – 2.33 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 1.10 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.76 (m, 2H).

[0250]

63		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-(9-메틸-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 50%) and 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 50%) (1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 50%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.24 (d, J = 16.0 Hz, 50%) and 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.2 Hz, 50%) and 4.76 (d, J = 17.1 Hz, 50%) (1H), 4.33 – 3.93 (m, 4H), 3.60 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.60 – 2.37 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.71 – 1.27 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 50%) and 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H).
64		(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)(1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)메타논	^{1}H NMR (DMSO) δ: 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.41 – 4.76 (m, 2H), 4.50 – 3.89 (m, 4H), 3.06 – 2.21 (m, 11H), 2.17 – 1.71 (m, 4H), 1.65 – 1.33 (m, 4H).
65		(1-(4-메틸피페라진-1-일)시클로펜틸)(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)메타논	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 – 4.45 (m, 2H), 3.75 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.26 (m, 1H), 3.23 – 2.19 (m, 13H), 2.47 (s, 3H), 2.17 – 1.28 (m, 8H).
66		2-(피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 1H), 4.40 – 4.14 (m, 1H), 3.77 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 2.94 (m, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 4H), 2.75 – 2.41 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 38%) and 1.15 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 62%) (3H).
67		2-(4-아세틸피페라진-1-일)-1-(3,4,10,10a-테트라히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)프로판-1-온	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.17 – 7.01 (m, 2H), 6.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.56 (m, 1H), 4.32 – 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.28 (m, 7H), 3.27 – 2.73 (m, 4H), 2.72 – 2.32 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 1.46 – 1.03 (m, 3H).
68		1-(3,4-디히드로피라지노[1,2-a]인돌-2(1H)-일)-2-((3aR,6aS)-5-메틸헥사히드로피롤로[3,4	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 40%) and 6.28 (s, 60%) (1H), 5.36 (d, J = 16.2 Hz, 60%) and 5.06 (d, J = 17.1 Hz, 40%) (1H), 5.15 (d, J = 16.3 Hz, 60%) and 4.92 (d, J = 17.1 Hz, 40%) (1H), 4.36 – 4.02 (m, 4H), 3.40 – 3.24 (m, 1H), 2.90 – 2.58 (m, 5H), 2.57 – 2.18 (m, 4H), 2.32 (s, 40%) and 2.23 (s, 60%)

[0251]

		-c]피롤-2(1H)-일)부탄-1-온	(3H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 40%) and 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 60%) (3H).

[0252]

[0253] **생물학적 활성**

[0254] **약학적 연구**

[0255] 인간 시그마 1 리셉터 라디오리간드 분석

[0256] 인간 시그마 1 리셉터에 대한 시그마 1 리셉터 리간드들의 결합 특성들을 조사하기 위하여, 감염된 HEK-293 막들 및 라디오리간드로서 [^{3}H](+)-펜타조신(Perkin Elmer, NET-1056)이 이용되었다. 상기 분석은 전체 및 비특이적 결합을 위해 버퍼의 존재 또는 비존재 중 어느하나에서 7 ㎍ 의 막 현탁액, 5 nM 의 [^{3}H](+)-펜타조신 또는 10 μM 할로페리돌을 가지고 각각 실행되었다. 결합 버퍼는 pH 8의 트리스-HCl 50 mM을 포함하였다. 플레이트

들은 37 ℃ 에서 120 분 배양되었다. 배양기간 이후, 상기 반응 혼합물은 그리고나서 멀티스크린 HTS, FC 플레이트 (Millipore)로 옮겨지고 여과되었고, 플레이트들은 아이스-콜드 10 mM 트리스-HCL (pH7.4)과 함께 3회 세척되었다. 필터들은 건조되었고 EcoScint 용액 신틸레이션 칼테일을 이용하여 마이크로베타(MicroBeta) 신틸레이션 계측기(Perkin-Elmer)에서 거의 40% 효능으로 계수되었다.

[0257] 수득한 일부 결과들이 표 (II)에서 보여진다:

표 II

Ex	Ki (nM)
1	105
2	96.1
3	68.2
4	10.2
5	39.8
6	14.4
7	24.8
8	29.6
9	129
10	25
11	60.8
12	14.6
13	69.7
14	24
15	26.2
16	22.2
17	10.9
19	55.9
20	28.8
21	21.9
22	292
24	37.6
25	118

Ex	Ki (nM)
26	123
27	25.6
29	125
30	241
32	234
33	84.3
34	56.5
37	500
38	89.3
39	427
41	73
43	151
44	175
46	75.5
47	49.5
48	142
49	91.7
50	251
51	59.9
52	142.1
53	94.7
54	71.6

[0258]