(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
C07D 209/26

(45) 공고일자 2001년04월16일
(11) 등록번호 10-0286406
(24) 등록일자 2001년01월12일

(21) 출원번호	10-1993-0005629	(65) 공개번호	특1993-0021616
(22) 출원일자	1993년04월03일	(43) 공개일자	1993년11월22일
(30) 우선권주장	7/863,273 1992년04월03일 미국(US)		

(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드
미국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰

(72) 발명자 레이몬드더블유.코슬리2세
미합중국 뉴 저지 08807 브릿지워터 세다르브룩 로오드 659
데니스메리플라나간
미합중국 뉴 저지 07039 리빙스톤 버네트 스트리트 26
로렌스엘.마틴
미합중국 뉴 저지 08833 레바논 콩코드 로오드 16
피터에이.네모토
미합중국 뉴 저지 08869 래리탄 훠스트 애브뉴 23

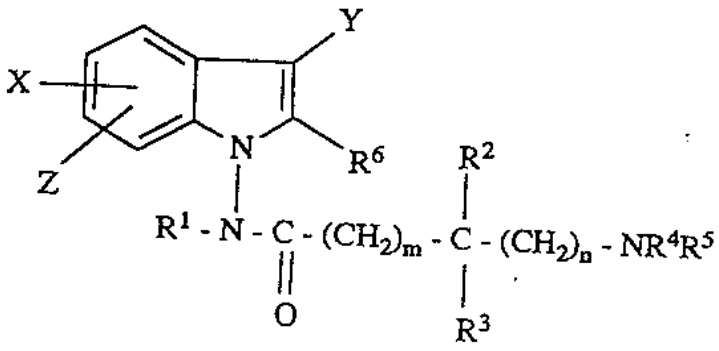
(74) 대리인 이병호

심사관 : 유인경

(54) (1H-인돌-1-일)-2-(아미노)아세트아미드 및 관련 (1H-인돌-1-일)-(아미노알킬)아미드, 중간체 및 이의 제조방법, 및 이를 포함하는약제학적 조성물

요약

본 발명은 다음 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 또는 적용되는 경우 이의 광학이성체, 기하이성체 또는 라세미 혼합물, 이의 제조공정에서의 중간체, 당해 화합물 및 약제학적 조성물의 제조방법 및 신경보호제로서의 이의 용도에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고,

Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며,

Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나,

X와 Z는 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고,

R^1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 카복시저급알킬, 아릴 저급알콕시카보닐저급알킬 또는 저급알콕시카보닐저급알킬이며,

R^2는 수소, 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고,

R^3은 수소 또는 저급알킬이거나,

R^2와 R^3은 이들이 결합하고 있는 탄소와 함께 (C_3-C_7) 사이클로알킬을 형성하고,

R^4는 수소 또는 저급알킬이며,

R^5는 수소, 저급알킬, 아릴, 아릴저급알킬, 아실, 아릴저급알콕시카보닐, 저급알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이고,

R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시)저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며,

m과 n은 각각 0 내지 5이며, 단 이들의 합은 5 이하이다.

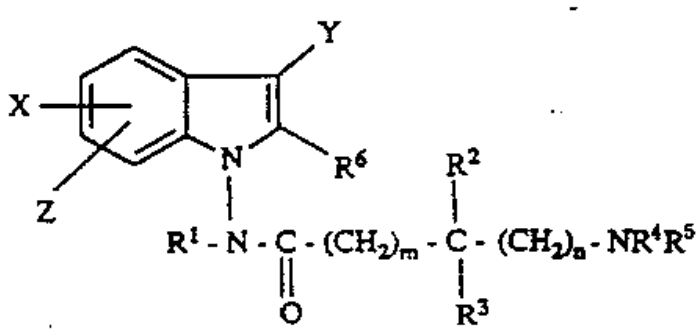
명세서

[발명의 명칭]

(1H-인돌-1-일)-2-(아미노)아세트아미드 및 관련 (1H-인돌-1-일)-(아미노알킬)아미드, 중간체 및 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 또는 적용되는 경우 이의 광학이성체, 기하이성체 또는 라세미 혼합물에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 카복시저급알킬, 아릴저급알콕시카보닐 저급알킬 또는 저급알콕시카보닐 저급알킬이며, R^2는 수소, 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^3은 수소 또는 저급알킬이거나, R^2와 R^3은 이들이 결합하고 있는 탄소와 함께 (C_3-C_7)사이클로알킬을 형성하고, R^4는 수소 또는 저급알킬이며, R^5는 수소, 저급알킬, 아릴, 아릴저급알킬, 아실, 아릴저급알콕시카보닐, 저급알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이고, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 알킬 또는 하이드록시알킬이며, m과 n은 각각 0 내지 5이며, 단 이들의 합은 5 이하이다.

본 발명은 또한 신경보호제를 제조하기 위한 약제 및 이의 용도, 당해 화합물의 제조방법 및 본 제법에서 사용되는 중간체 화합물에 관한 것이다.

명세서 및 첨부된 청구항을 통하여, 주어진 화학 일반식 또는 명칭은 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염 이외에도 이성체가 존재하는 경우 이의 모든 입체 이성체, 기하이성체 및 광학이성체를 포함할 것이다.

다음 정의는 명세서 및 첨부된 청구항을 통해 적용될 것이다.

다른 언급이나 지시가 없는 한, 용어 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹을 나타내며, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸 및 헥실이다.

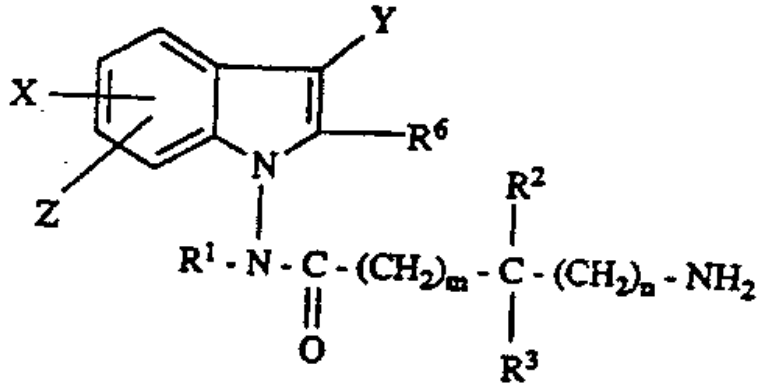
다른 언급이나 지시가 없는한, 용어 사이클로알킬은 탄소수 3 내지 7의 지환족 탄화수소 그룹을 나타내며, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로 헥실 및 사이클로헵틸이다.

다른 언급이나 지시가 없는 한, 용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

다른 언급이나 지시가 없는 한, 용어 아릴은 치환되지 않은 페닐이거나, 저급알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급알콕시 또는 하이드록시 중에서 독립적으로 선택된 1,2 또는 3개의 치환체로 치환된 페닐이다.

다른 언급이나 지시가 없는 한, 용어 아실은 예를 들면 메틸카보닐(아세틸)과 같은 포르밀 또는 저급알킬카보닐이다.

본 발명의 바람직한 양태에는 다음 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 있다.



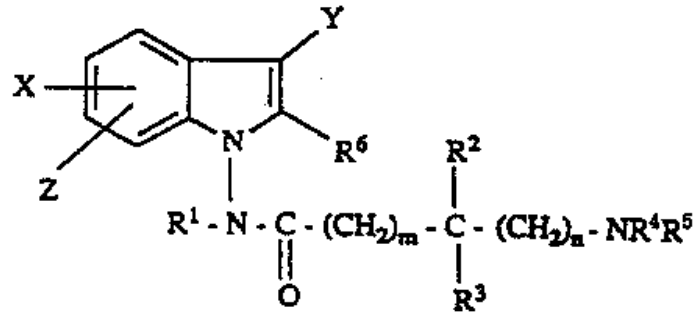
(I)

상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 카복시저급알킬, 아릴저급알콕시카보닐 저급알킬 또는 저급알콕시카보닐 저급알킬이며, R^2는 수소, 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^3은 수소 또는 저급알킬이거나, R^2와 R^3이 이들이 결합하고 있는 탄소와 함께 (C_3-C_7)사이클로알킬을 형성하고, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, m과 n은 각각 0 내지 2이다.

더욱 바람직한 화합물은 X가 수소, 클로로, 하이드록시, 메톡시, 페닐메톡시 또는 N-메틸아미노카보닐옥시이고, Y가 수소, 클로로 또는 메틸이며, Z가 수소이고, R^1이 수소, 메틸 또는 카복시메틸이며, R^2가 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸이고, R^3이 수소이며, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, 할로페닐카보닐, 메톡시페닐카보닐, 메틸페닐카보닐 또는 (트리플루오로메틸페닐)카보닐이고, m 및 n이 각각 0 또는 1인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

가장 바람직한 화합물은 X가 수소, 5-클로로, 5-메톡시, 5-페닐메톡시 또는 5-(N-메틸아미노카보닐옥시)이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^1이 수소, 메틸 또는 카복시메틸이고, R^2가 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸이며, R^3이 수소이고, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, (2-메틸페닐)카보닐, (2-메톡시페닐)카보닐, (2-플루오로페닐)카보닐, (4-플루오로페닐)카보닐, (3-플루오로페닐)카보닐 또는 (2-트리플루오로메틸페닐)카보닐이며, m 및 n이 각각 0인 양태의 화합물 및 이의 하이드로클로라이드 염이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태로는 다음 일반식의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염 또는 적용되는 경우 이의 광학이성체, 기하이성체 또는 라세미 혼합물이다.

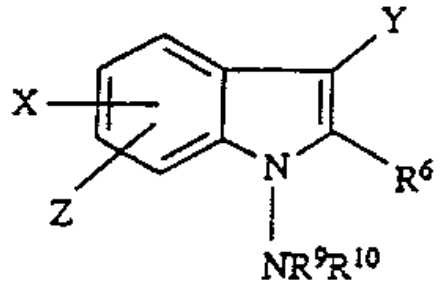


상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아시옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 카복시저급알킬, 아릴저급알콕시카보닐 저급알킬 또는 저급알콕시카보닐 저급알킬이며, R^2는 수소, 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^3은 수소 또는 저급알킬이거나, R^2와 R^3이 이들이 결합하고 있는 탄소와 함께 (C_3-C_7)사이클로알킬을 형성하고, R^4는 수소 또는 저급알킬이며, R^5는 수소, 저급알킬, 아릴, 아릴저급알킬, 아실, 아릴저급알콕시카보닐, 저급알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이고(단, R^4와 R^5가 동시에 수소여서는 안된다), R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, m과 n은 각각 0 내지 2이다.

더욱 바람직한 화합물은 X가 수소, 클로로, 하이드록시, 메톡시, 페닐메톡시 또는 N-메틸아미노카보닐옥시이고, Y가 수소 또는 메틸이며, Z가 수소이고, R^1이 수소, 메틸 또는 페닐메톡시카보닐저급알킬이며, R^2가 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸이고, R^3이 수소이며, R^4가 수소 또는 메틸이고, R^5가 저급알콕시카보닐 또는 아릴저급알콕시카보닐이며, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, 저급알킬페닐카보닐, 할로페닐카보닐, 저급알콕시페닐카보닐 또는 트리플루오로메틸페닐카보닐이고, m 및 n이 각각 0 또는 1인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

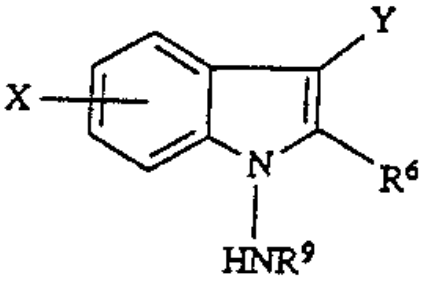
가장 바람직한 화합물은 X가 수소, 5-클로로, 5-하이드록시, 5-메톡시, 5-페닐메톡시 또는 5-(N-메틸아미노카보닐옥시)이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^1이 수소, 메틸 또는 페닐메톡시카복시메틸이고, R^2가 수소, 메틸 또는 하이드록시메틸이며, R^3이 수소이고, R^4가 수소이며, R^5가 3급-부톡시카보닐 또는 페닐메톡시카보닐이고, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페틸카보닐, (2-메틸페닐)카보닐, (2-메톡시페닐)카보닐, (2-플루오로페닐)카보닐, (4-플루오로페닐)카보닐, (3-플루오로페닐)카보닐 또는 (2-트리플루오로메틸페닐)카보닐이며, m 및 n이 각각 0인 양태의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

또한 본 발명에 포함되는 화합물로는 다음 일반식의 중간체 화합물이 있다.



상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z가 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, R^9는 수소, 포르밀, 저급알킬카보닐, 저급알콕시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이고, R^{10}은 수소이거나, R^9와 R^{10}이 이들이 결합하고 있는 질소와 함께 프탈이미도일을 형성한다.

중간체의 양태 중의 하나로서 다음 일반식의 화합물이 있다.

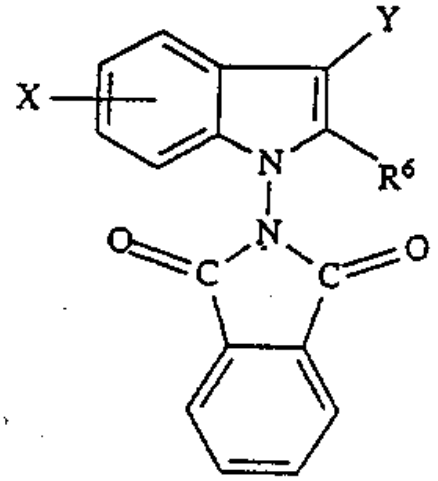


상기식에서, X는 수소, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬 또는 트루플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬이며, R^6은 수소, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시)저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^9는 저급알킬카보닐, 저급알콕시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이다.

더욱 바람직하게는, X가 수소, 하이드록시, 메톡시, 페닐메톡시이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^6이 수소, 이릴(하이드록시)저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^9가 부틸카보닐, 3급-부틸옥시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이다.

가장 바람직하게는, X가 수소, 5-메톡시 또는 5-페닐메톡시이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^6이 수소, 하이드록시메틸 또는 1-(하이드록시)에틸이고, R^9가 3급-부틸카보닐, 3급-부톡시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이다.

중간체의 다른 양태로는 다음 일반식의 화합물이 있다.

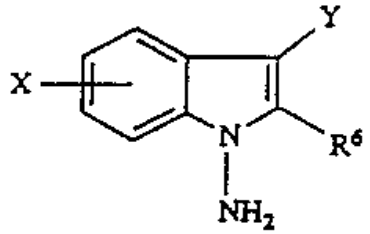


상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소 또는 저급알킬이며, R^6은 수소, 아릴카보닐 또는 저급알킬카보닐이다.

더욱 바람직하게는, X가 수소, 클로로, 하이드록시, 메톡시 또는 페닐메톡시이고, Y가 수소 또는 저급알킬이며, R^6이 수소, 메틸카보닐, 페닐카보닐, 할로페닐카보닐, 메톡시페닐카보닐, 메틸페닐카보닐 또는 (트리플루오로메틸페닐)카보닐이다.

가장 바람직하게는, X가 수소, 5-클로로, 5-메톡시 또는 5-페닐메톡시이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^6이 수소, 메틸카보닐, 페닐카보닐, (2-메틸페닐)카보닐, (2-메톡시페닐)카보닐, (2-플루오로페닐)카보닐, (4-플루오로페닐)카보닐, (3-플루오로페닐)카보닐 또는 (2-트리플루오로메틸페닐)카보닐이다.

중간체의 또 다른 양태로는 다음 일반식의 화합물이 있다.



상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐 또는 저급알킬카보닐이다.

더욱 바람직하게는, X가 수소, 클로로, 플루오로, 하이드록시, 메톡시 또는 페닐메톡시이고, Y가 수소, 메틸, 클로로 또는 브로모이며, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, 할로페닐카보닐, 메톡시페닐카보닐, 메틸페닐카보닐 또는 트리플루오로메틸페닐카보닐이다.

가장 바람직하게는, X가 수소, 5-클로로, 5-메톡시, 5-하이드록시 또는 5-페닐메톡시이고, Y가 수소, 클로로, 브로모 또는 메틸이며, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, (2-메틸페닐)카보닐, (2-메톡시페닐)카보닐, (2-플루오로페닐)카보닐, (4-플루오로페닐)카보닐, (3-플루오로페닐)카보닐 또는 (2-트리플루오로메틸페닐)카보닐이다.

본 발명의 화합물의 예로서는 다음과 같은 화합물들이 포함된다 :

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]프로피온아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노-2-(하이드록시메틸)]아세트아미드;

[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-메틸-N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-하이드록시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-[5-[N-(메틸)아미노카보닐옥시-1H-인돌-1-일]아미노]아세트아미드;

[N-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(2-벤조일-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드]아세트산, 페닐메틸 에스테르;

[N-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)-2-하이드록시 메틸)]아세트아미드;

[[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일))]-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]프로피온아미드;

[[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[[N-(메틸)-N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(5-메톡시-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-5-페닐메톡시-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-하이드록시-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(5-하이드록시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-[5-[N-(메틸)아미노카보닐옥시]-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)] 아세트아미드;

[N-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일))-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-[2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(2-벤조일-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드;

[N-(2-벤조일-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]사이클로프로판카복스아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]사이클로프로판카복스아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]에탄카복스아미드;

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]펜탄카복스아미드;

[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]에탄카복스아미드;

[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]펜탄카복스아미드;

[N-(5,6-디메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5,7-디메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-에톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5,6-메틸렌디옥시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-메틸카보닐아미노-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드;

[N-(5-디메틸아미노-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드; 및

[N-(1H-인돌-1-일)-2-(N-메틸카밤산, 3급-부틸 에스테르)아세트아미드.

본 발명의 화합물은 하기의 반응도식에 기술되어 있는 하나 이상의 단계를 사용함으로써 제조한다. 도시한 합성단계를 통한 X, Y, Z 및 R^1 내지 R^6의 정의는 다른 언급이나 지시가 없는한 상기 주어진 바와 같다.

더욱 상세하게는, 반응단계 A에서 나타낸 바와 같이 일반식(II)의 아미노인 돌을 디사이클로헥실카보디이

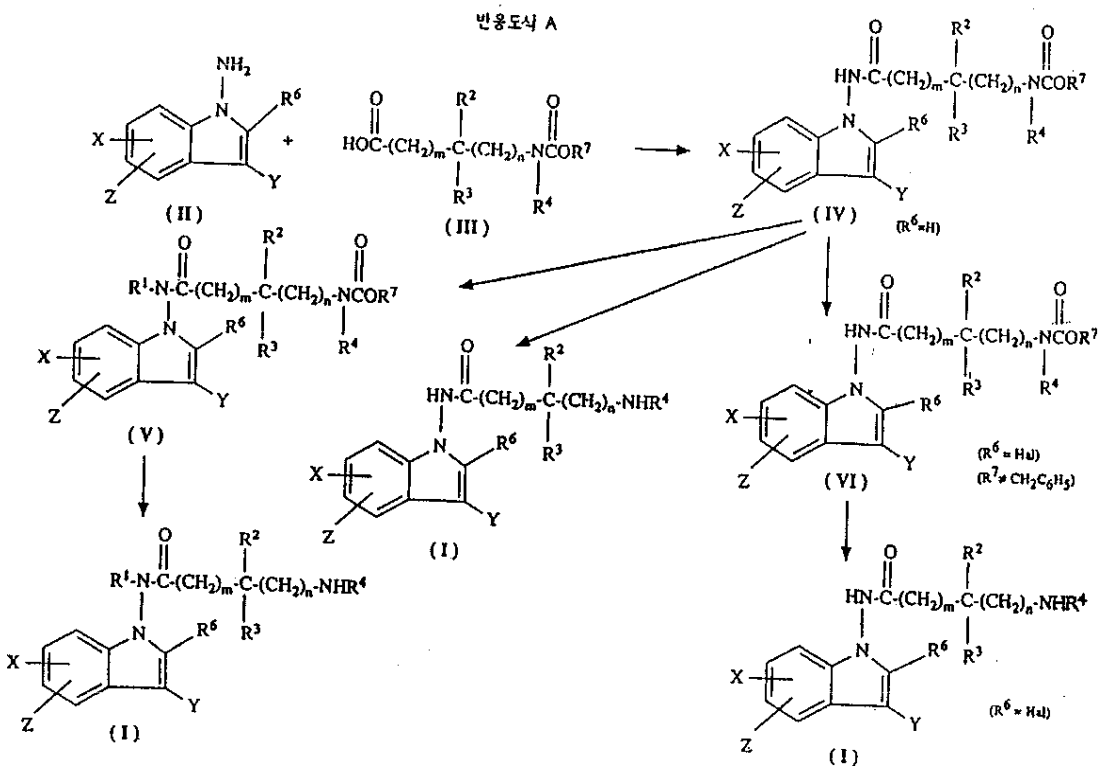
미드(DCC)와 같은 축합제의 존재하에 일반식(III)의 화합물(여기서, R^7은 저급알킬 또는 아릴저급알킬이다)과 반응시켜 일반식(IV)의 화합물(여기서, R^7은 저급알킬 또는 아릴저급알킬이다)을 수득한다.

전형적으로는, 반응은 비양성자성 유기 용매(예: 클로로포름, 디클로로메탄, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란)과 같은 적합한 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 80℃, 더욱 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 50℃의 온도로 수행한다.

일반식(IV)의 화합물은 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 탈보호된다. R^7이 페닐메틸인 경우, 일반식(IV)의 화합물을, 예를 들면, 탄소상의 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 수소로 처리시켜 탈보호함으로써 일반식(Ⅰ)의 아미노 화합물을 수득한다. 반응은 전형적으로 메탄올 또는 에탄올과 같은 극성 용매 중에서 약 0℃ 내지 50℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 30℃로 수행한다.

일반식(IV)의 R^7이 3급-부틸인 경우, 당해 화합물을 예를 들면 약 -50℃ 내지 약 100℃의 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 및 클로로포름 등과 같은 유기 용매 중에서 염산, 브롬산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산으로 처리하여 탈보호시킴으로써 상응하는 아미노 화합물을 수득한다. 바람직하게는 반응을 에틸 아세테이트중에서 염산 존재하에 약 -15℃ 내지 약 30℃로 수행한다.

반응도식 A



일반식(Ⅰ)의 R^1이 수소가 아닌 것이 바람직한 경우, 일반식(IV)의 화합물을 알루미나상이나 기타 적합한 염기상의 40% KF와 같은 시약의 존재하에서, 예를 들면 벤질 2-브로모아세테이트, 벤질 브로마이드 또는 요오도메탄과 같은 적합한 알킬화제와 반응시켜 R^1이 수소가 아닌 일반식(Ⅴ)의 화합물을 수득한다.

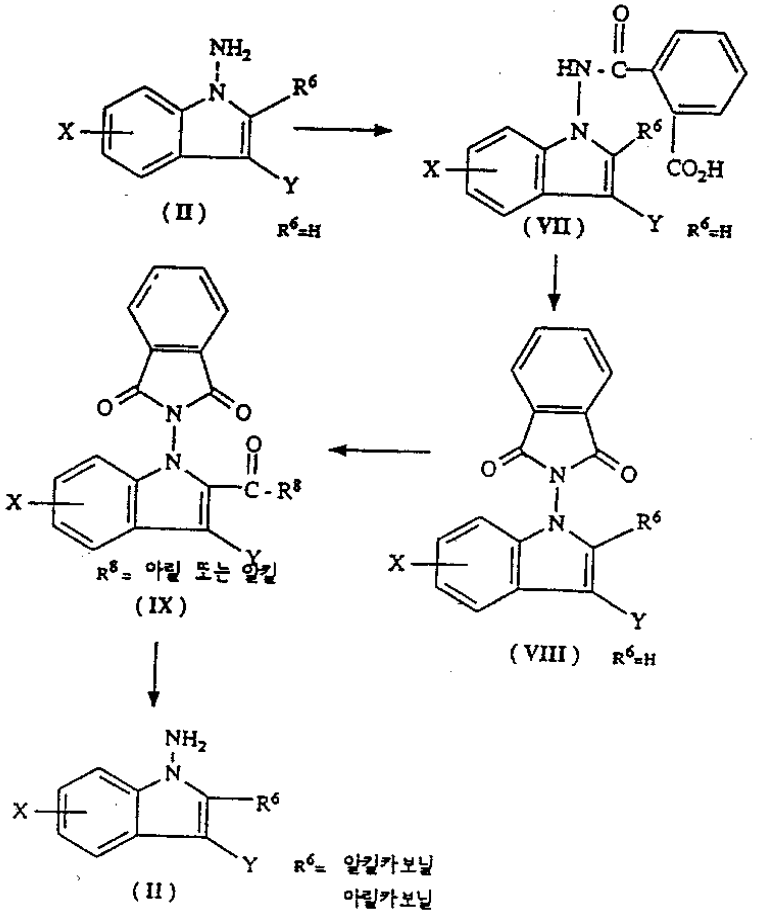
반응은 전형적으로는, 아세토니트릴과 같은 적합한 유기 용매 중에서 약 0℃내지 약 100℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 80℃, 가장 바람직하게는 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도로 수행한다.

일반식(Ⅴ)의 화합물을 상술한 바와 같이 필수적으로 팔보호시켜 R^1이 수소가 아닌 일반식(Ⅰ)의 화합물을 수득한다.

R^6이 수소이고 Y가 저급 알킬인 일반식(IV)의 화합물을 아조비스(이소부티로니트릴)과 같은 촉매의 임의 존재하에, 예를 들면 N-클로로석신이미드 또는 N-브로모석신이미드와 같은 할로겐화제와 반응시켜 R^6이 염소 또는 브롬인 일반식(VI)의 화합물을 수득한다. 일반적으로는, 반응은 디메틸포름아미드와 같은 적합한 유기 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 50℃의 온도로 수행한다.

R^7이 3급-부틸인 일반식(VI)의 화합물을, R^7이 3급-부틸이고 R^6이 수소인 일반식(IV)의 화합물을 탈보호시켜 R^6이 수소인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 제공했던 것과 필수적으로 동일한 방법으로 탈보호시켜 R^6이 할로겐인 일반식(Ⅰ)의 화합물을 제공한다.

반응도식 B



R^6이 아릴카보닐 또는 알킬카보닐인 일반식(II)의 화합물을 반응도식 B에서 나타낸 바와 같이 R^6이 수소인 일반식(II)의 화합물로부터 제조한다. R^6이 수소인 일반식(II)의 화합물을 트리에틸아민과 같은 염기의 임의 존재하에 프탈산 무수물과 반응시켜 일반식(VII)의 화합물을 수득한다. 일반적으로는, 반응은 예를 들면 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 약 -30℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 65℃의 온도로 수행한다.

일반식(VII)의 화합물을 예를 들면, 디메틸아미노피리딘(DMAP) 또는 피롤리 디노피리딘과 같은 촉매의 존재하에 DCC와 같은 적합한 축합제로 처리하여 일반식(VIII)의 프탈리미도 화합물을 수득한다.
일반적으로는, 반응은 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 50℃의 온도로 수행한다.

일반식(VIII)의 화합물을 촉매, 바람직하게는 염화주석(IV) 존재하에 아실할라이드와 반응시켜 알반식(IX)의 상응하는 케톤을 수득한다. 일반적으로는, 반응을 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 약 -40℃ 내지 약 80℃, 바람직하게는 약 -20℃ 내지 약 25℃의 온도로 수행한다.

일반식(IX)의 화합물은 예를 들면 메탈아민 또는 하이드라진, 바람직하게는 메틸아민과 같은 적합한 염기로 처리하여 프탈리미도 그룹을 제거함으로써 R^6이 알킬카보닐 또는 아릴카보닐인 일반식(II)의 상응하는 1-아미노인돌을 수득한다. 일반적으로는, 반응을 예를 들면 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 50℃, 가장 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 50℃의 온도로 수행한다.

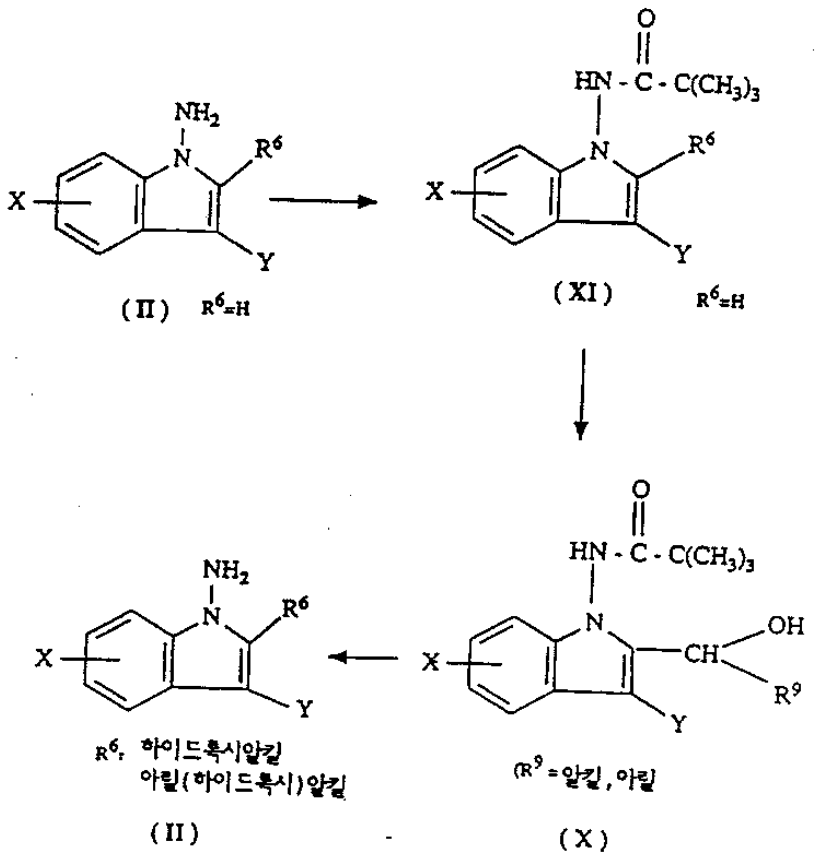
또한, 반응도식 C에서 나타낸 바와 같이 R^6이 하이드록시알킬 또는 아릴(하이드록시)알킬인 일반식(II)의 화합물을 트리에틸아민과 같은 염기의 임의 존재하에 R^6이 수소인 일반식(II)의 화합물을 트리메틸아세틸 클로라이드와 반응시킴으로써 제조하여 일반식(XI)의 화합물을 수득한다. 일반적으로는, 반응을 예를 들면 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 약 -30℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 65℃의 온도로 수행한다.

일반식(XI)의 화합물을 예를 들면 부틸리튬과 같은 염기 존재하에 알데히드와 반응시켜 일반식(X)의 하이드록시 화합물을 수득한다. 일반적으로는, 반응은 예를 들면 무수 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중에서 약 -70℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 -60℃ 내지 약 25℃의 온도로 수행한다.

이어서, 일반식(X)의 화합물을 R^6이 하이드록시알킬 또는 아릴(하이드록시)알킬인 일반식(II)의 화합물로

변형시킨다.

반응도식 C



본 발명의 화합물은 신경보호제 및 신경보호제를 제조하기 위한 중간체로서 유용하다.

글루타메이트, 아스파르테이트 및 기타 흥분성 아미노산(EAA)은 척추동물의 CNS 흥분성 신경근연접에서의 신경전달물질로 추정된다. 또한, 이러한 종류의 신경전달물질은 신경유독성을 나타낸다[참조: Coyle, J.T. and Schwarz, R., The Use of Excitatory Amino Acids as Selective Neurotoxins. In: Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 1: Methods in Chemical Neuroanatomy, ed. Bjorklund, A., and Hokfelt, T., Elsevier Science Publishers B.V., 1989, pp 508-527]. EAA의 신경 유독성은 알츠하이머병과 같은 사람 신경변성 질환과 관련된 것으로 추정된다. 내인성 신경독소에 대한 아급성 또는 만성적인 과다노출은 뉴우런을 서서히 변성시킬 수 있다[참조: Olney, J., Excitotoxic Amino Acids and Neuropsychiatric Disorder. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30:47-71, 1990]. 경쟁 및 비경쟁 EAA 길항제는 몇몇 동물 모델에서 신경 보호 포텐셜을 지니는 것으로 나타난다. MK-801, 글루타메이트 수용체의 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 아류에서의 비경쟁 길항제는 NMDA의 뇌내 주입에 의해 야기되는 랫트 선조체 중의 신경변성에 대해 보호해준다. 경쟁 NMDA 수용체 길항제 CPP는, 퀴놀리네이트를 주입한지 1시간 후 천연 NMDA 수용체 효능제를 투여(100mg/kg, 복강내 투여) 할 경우 선조체 뉴우런을 부분적으로 보호한다[참조: Foster, A.C., Gill, R. and Woodruff, G.N., Neuroprotective Effects of MK-801 in vivo: Selectivity and Evidence for Delayed Degeneration Mediated by NMDA Receptor Activation. J. Neurosci. 8(12): 4745-4754, 1988]. 7-클로로키누레네이트 및 HA-966, NMDA 수용체상의 글리신 위치에 특이성을 지닌 2개의 길항제는 랫트 선조체 내로 직접 NMDA 또는 퀴놀리네이트를 주입하는 것에 대해 상당한 신경보호작용을 한다[참조: Foster, A. C., Willis, C.L. and Tridgett, R., Protection Against N-methyl-D-aspartate Receptor-Mediated Neuronal Degeneration in Rat Brain by 7-Chlorokynurenate and 3-amino-1-hydroxpyrrolid-2-one, Antagonists at the Allosteric Site for Glycine. Eur. J. Neurosci. 2(3):270-277, 1989]. NBQX, 글루타메이트 수용체의 퀴스쿠알레이트 아류에서의 특이적 길항제는 게르빌의 구상허혈증에 대해 보호작용을 한다[참조: Sheardown, M.J., Nielsen, E.O., Hansen, A.J., Jacobsen, P., Honore, T., 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F) quinoxaline: A Neuroprotectant for Cerebral Ischemia. Nature 247:571-574, 1990]. 선조체 병변예는 신규한 화합물의 신경보호 포텐셜을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

당해 화합물의 시험은 다음과 같이 수행된다: 수컷 스프라그 다울리 랫트(찰스 리버)를 문헌에 나타낸 바와 같은 표준 실험 조건하에서 기른다[참조: "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", National Institutes of Health Publications-No. 85-23, Revised 1985]. 먹이 및 물을 적당량 제공하고; 빛에 0600 내지 1800h 동안 둔다. 외과수술시에 멸균법을 사용한다.

랫트(250 내지 320g)을 클로랄 수화물(400mg/kg 복강내 투여, 10ml/kg)로 마취시키고 David Kopf® 추촉

성 장치 위에 둔다. 두피를 절개하여 두골 표면을 노출시킨다. 전정(bregma)이 중간선 봉합부와 만나는 두골점에서 모든 좌표를 맞춘다. 조정 가능한 절개 바아를 수평선의 3.3mm 아래에 고정하지만, 이는 조절 가능하다. 두골 내의 1 내지 2mm 버어 구멍을 전정 0.5mm 앞과 중간선 3.0mm 바깥쪽에서 치과용 드릴로 뚫는다[참조: Paxinos, G. and Watson, C., The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. New York: Academic Press, 2nd ed., 1986]. 30-게이지 카눌라(1in 길이, 포인트 #4)를 5μl Hamilton® 주사기에 고정시키고 서서히 두골 표면의 5.8mm 아래로 낮춘다. 주입하기 전 일분 동안 카눌라를 그 위치에 둔다. NMDA(μl당 150nanomole) 용액 총 용적 1μl를 서서히 주입한다(0.2μl/2분, 총 주입 시간: 10분). 카눌라를 5분 동안 그 위치에 둔 다음 서서히 밀어낸다(12초마다 약 0.1mm). NMDA를 0.1M 나트륨 포스페이트 완충액(pH 7.4)에서 용해시킨다. 염화나트륨의 등삼투성 용액을 대측 선조체에서 조절용으로 사용한다. 버어 구멍을 골랍으로 봉합하고 두골을 봉합 밀봉한다.

수술한 지 7일 후에 동물을 참수시킨다. 선조체를 얼음 위에서 잘게 절단한다. 샘플을 드라이 아이스 위에서 동결시키고 칭량한 다음 1 내지 15일 이내에 콜린 아세틸트랜스퍼라제(ChAT)[참조: F. Fonnum, J. Neurochem, 24:407-409, 1975] 및 글루탐산 탈카복실라제(GAD)[참조: S. H. Wilson et al., J. Biol. Chem., 247:3159-3169, 1972] 활성을 분석할 때까지 -60℃에서 저장한다.

실험 화합물을 0.9% NaCl 또는 적합한 비이클에서 용해시키고 흉분독소 주입 전 및/또는 후에 복강내 투여한다. % 조절값(표 1)은 각 동물의 대측 조절면과 비교한 왼쪽(병변면)에 대한 효소활성을 반영한다. PHARM/PCS 컴퓨터 프로그램을 사용한 뉴먼-케울스 시험에 의해 분산분석이 계산된다[참조: Tallarida, R.J. and Murray, R.B., Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs, Springer-Verlag, New York 1987].

[표 1]

NMDA-유도된 선조체 병변에 대한 보호

처리	복용량 (mg/kg, 복강내 투여)	전처리 시간 (분)	% 조절 효소 활성 ChAT	GAD
[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세테이트 HCl 비이클	100	30	68	63
	-	60	35	42
디조실핀(ref.)	10	60	104	110

유효량의 본 발명의 화합물을 다양한 방법 예를 들면, 캡슐 또는 정제와 같은 경구투여, 멸균용액 또는 현탁액 형태의 비경구투여 및 일부 경우에는 멸균용액 형태의 정맥내 투여와 같은 어떠한 방법으로도 환자에게 투여할 수 있다. 유리 염기 최종 생성물은 자체적으로는 유효하지만 안정성, 결정화의 편의 및 용해도 증가등과 같은 목적을 위해 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염 형태로 제형화되어 투여될 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하는데 유용한 산으로는 타르타르산, 시트르산, 아세트산, 석신산, 말레산, 푸말산 및 옥살산과 같은 유기산 이외에도 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 및 과염산과 같은 무기산이 포함된다.

본 발명의 활성 화합물은 예를 들면 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구적으로 투여될 수 있거나 사용하거나 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 정제로 압축되어서 경구투여될 수 있다. 경구 치료용 투여의 목적상, 본 발명의 활성 화합물은 부형제와 혼입되어 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서제, 현탁액, 시럽, 와퍼 및 츄잉검등의 형태로서 사용할 수 있다. 이들 제제는 활성성분을 0.5% 이상 함유해야 하지만, 특정 형태에 따라 다양할 수 있으며 편의상 단위중량의 5중량% 내지 70중량%를 함유할 수 있다. 당해 조성물중 활성 화합물의 양은 일회 복용량에 허용되는 적합한 양으로 한다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구 복용 단위 형태가 활성 성분을 1.0 내지 300mg 함유하도록 제조한다.

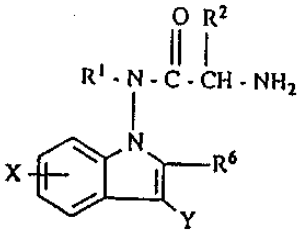
정제, 환제, 캡슐 및 트로키 등은 또한 미세결정성 셀룰로즈, 검 트라가칸스 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토즈와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔 및 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활탁제를 함유할 수 있으며, 슈크로즈 또는 사카린과 같은 감미제 또는 박하, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 방향제가 첨가될 수 있다. 복용 단위 형태가 캡슐인 경우 상기한 형태의 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 기타 복용 단위 형태는 복용 단위의 물리적 형태를 변형시킨 기타 다양한 물질(예: 피복정)을 함유할 수 있다. 그러므로, 정제 또는 환제는 슈가, 셀락 또는 기타 장용피제로 피복시킬 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에도 감미제로서의 슈크로즈와 특정의 방부제, 염료, 색소 및 향료를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물을 제조하는데 사용되는 물질을 약제학적으로 순수해야만 하고 사용량이 무독성이어야 한다.

비경구 치료용 투여의 목적상, 본 발명의 활성 화합물은 용액 또는 현탁액에 혼입될 수 있다. 이들 제제는 활성 화합물을 0.1% 이상 함유해야만 하지만, 이의 0.5중량% 내지 약 30중량% 범위로 가변적일 수 있다. 당해 조성물에서 활성 화합물의 양은 1회 복용량에 허용되는 적합한 양으로 한다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 복용 단위가 0.5 내지 100mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조한다.

용액 또는 현탁액은 또한 주사용 물, 살린 용액, 고착유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항세균성 물질; 아스코르브산 또는 이황산나트륨과 같은 산화방지제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이팅제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 긴장 조절제를 또한 함유할 수 있다. 비경구 다중 복용병은 유리 또는 플라스틱일 수 있다.

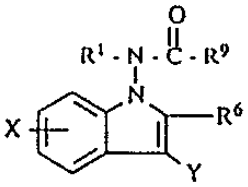
다음 실시예는 본 발명을 추가로 설명하고자 함이지 어떤 방식으로던 제한을 가하고자 함이 아니다. 표 2에는 본 발명의 전형적인 N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노 아세트아미드가 기재되어 있다. 표 3 내지 5에는 표 2의 화합물을 제조하는데 유용한 전형적인 중간체가 기재되어 있다. 표 다음에, 본 발명의 화합물을 특정하게 설명한 제제가 기술되어 있다.

[표 2]



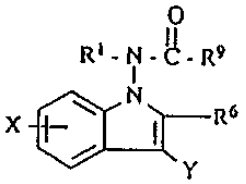
실시예	R^1	R^2	R^6	X	Y	염	융점 °C
1b	H	H	H	H	H	HCl	260-262d
2b	H	CH_2OH	H	H	H	HCl	216-220
3b	CH_2CO_2H	H	H	H	H	—	212-216d
4b	H	H	H	H	CH_3	HCl	260-270d
5b	CH_3	H	H	H	H	HCl	253-258
6c	H	H	Cl	H	CH_3	HCl	248-249
7c	H	H	H	5-OCH_3	H	HCl	229-235
8c	H	H	H	5-$OCH_2C_6H_5$	H	HCl	146-150d
9d	H	H	(C=O)CH_3	H	CH_3	HCl	134-165
10f	H	H	(C=O)C_6H_4-2F	H	CH_3	HCl	150-170
11d	H	H	(C=O)C_6H_4-4F	H	CH_3	HCl	160-170
12d	H	H	(C=O)C_6H_4-2CF_3	H	CH_3		
14c	H	H	H	H	Cl		
21	H	H	H	5-OH	H		188-190
22c	H	H	H	5-Cl	H		130-132

[표 3a]



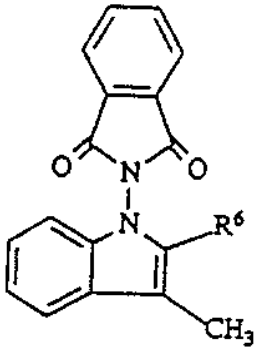
실시예	R^1	R^6	R^9	X	Y	융점 °C
1a	H	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	H	144-148
2a	H	H	$CH(CH_2OH)NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	H	124-127
3a	$CH_2CO_2CH_2C_6H_5$	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	H	검
4a	H	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	118-120
5a	CH_3	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	H	84-88
6a	H	H	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	CH_3	142-145
6b	H	Cl	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	CH_3	154-156
7b	H	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	5-OCH_3	H	138-141
8b	H	H	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_6$	5-$OCH_2C_6H_5$	H	159-161
9c	H	$(C=O)CH_3$	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	153-155
10a	H	H	C_6H_4-2-COOH	H	CH_3	191-193
10c	H	$(C=O)C_6H_4$-2F	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	226-228

[표 3b]



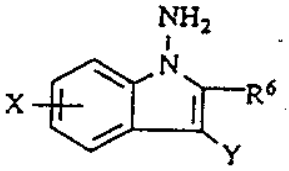
실시예	R^1	R^6	R^9	X	Y	융점 °C
11c	H	$(C=O)C_6H_4$-4F	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	
12c	H	$(C=O)C_6H_4$-2CF_3	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	
13a	H	Br	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	148-150
14b	H	H	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	Cl	156-158
15	H	H	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	H	140-143
16	H	Cl	$CH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$	H	CH_3	150-152
17	H	H	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	5- $OCH_2C_6H_5$	H	115-119
18a	H	H	$C(CH_3)_3$	H	CH_3	179-181
18b	H	$CH(OH)C_6H_4$-2F	$C(CH_3)_3$	H	CH_3	152-155
19	H	H	$OC(CH_3)_3$	H	H	112-116
20	H	H	C_6H_4-2-CO_2H	H	H	185-190
22b	H	H	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	5-Cl	H	151-154
23	H	$(C=O)CH_3$	$CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	CH_3	165-168
24	H	H	$CH_2N(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$	H	H	104-106
25	H	H	$(CH_2)_2NHCO_2C(CH_3)_3$	H	H	138-140

[표 4]



실시예	R^6	융점 °C
9a	$(C=O)CH_3$	261-262
10b	H	186-187
10c	$(C=O)C_6H_4$-2F	197-199
11a	$(C=O)C_6H_4$-4F	227-228
12a	$(C=O)C_6H_4$-2CF_3	203-205

[표 5]



실시예	R^6	X	Y	융점 °C
7a	H	5-OCH_3	H	115-117
8a	H	5-$OCH_2C_6H_5$	H	
9b	$(C=O)CH_3$	H	CH_3	94-98
10d	$(C=O)C_6H_4$-2F	H	CH_3	
11b	$(C=O)C_6H_4$-4F	H	CH_3	
12b	$(C=O)C_6H_4$-2CF_3	H	CH_3	
14a	H	H	Cl	
22a	H	5-Cl	H	

[실시예 1]

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드.

a. [N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

N-아미노인돌 6.31g, 무수 디클로로메탄(DCM으로 후술됨) 120ml 및 카보벤질 옥시글리신(CBZ 글리신) 10.0g의 교반된 현탁액에 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 9.84g을 가한다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여액을 암갈색 오일로 농축시키며, 이를 DCM에 용해시키고, 60% DCM/헥산, DMC, 10% 에틸 아세테이트/DCM 및 15% 에틸 아세테이트/DCM으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 황갈색 고체를 3.03g 수득한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 융점이 140 내지 144℃인 분석적으로 순수한 물질을 2.06g 수득한다. 모액을 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 뜨거운 에틸 아세테이트로 연마하고, 뜨거운 채로 여과시키고, 실온으로 냉각시킨 다음 다시 여과한다. 생성된 용액을 활성탄소 1g으로 처리하고 약 300ml 내지 약 200ml로 농축시키며 중기욕 속에서 가열하여 잔류하는 모든 고체를 용해시킨 다음 밤새 정치시켜 둔다. 여과하여 융점이 140 내지 144℃인 생성물 4.18g

을 추가로 수득하면, 총 수득량은 6.24g이다.

$C_{18}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 66.86%C, 5.30%H, 13.00%N

실측치: 66.66%C, 5.08%H, 12.88%N

b. [N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)아세트아미드 3.92g, 탄소상 5% 팔라듐 0.8g 및 메탄올 200ml의 현탁액을 수소 1기압하에서 12분 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과하고 오일로 농축시키며, 이를 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음 재여과한다. 이 여액에 질소하의 0 내지 5℃에서 침전이 완료될 때까지 에테르성 염화수소 용액을 적가한다. 생성된 현탁액을 실온으로 가온시키고, 여과하며, 에틸 아세테이트로 세척한 다음 건조시켜 융점이 260 내지 262℃(분해)인 생성물을 2.22g 수득한다.

$C_{10}H_{12}ClN_3O$에 대한 원소분석 :

계산치: 53.22%C, 5.36%H, 18.62%N

실측치: 53.10%C, 5.35%H, 18.34%N

또 다른 방법으로는, 실시예 6c에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 실시예 15의 화합물로부터 N-(1H-인돌-1-일)-2-(아미노)아세트아미드를 제조한다.

[실시예 2]

[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노-2-(하이드록시메틸)]아세트아미드 하이드로클로라이드

a. [N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)-2-(하이드록시메틸)]-아세트아미드

N-아미노인돌 83.5g, D,L-카보벤질옥시세린 20g 및 DCC 17.2g의 혼합물에 무수 테트라하이드로푸나(THF) 100ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반시키고 0 내지 5℃에서 밤새 정치시켜 둔다. 혼합물을 클로로포름에 용해/현탁시키고, 클로로포름으로 용출시킨 다음 20% 에틸 아세테이트/ 클로로포름으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마트 그래피하여 N-[1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)-2-(하이드록시메틸)아세트아미드를 7.8g 수득한다. 클로로포름/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 융점이 124 내지 127℃인 분말을 수득한다.

$C_{19}H_{19}N_3O_4$에 대한 원소분석 :

계산치: 64.58%C, 5.42%H, 11.89%N

실측치: 64.71%C, 5.42%H, 11.95%N

b.[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노-2-(하이드록시메틸)]아세트아미드 하이드로클로라이드

탄소상 5% 팔라듐 1.0g, 메탄올 250ml 및 실시예 2a 4.7g의 현탁액을 수소 1기압하에서 1시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여액을 탄소상 5% 팔라듐 1g을 함유하는 제2의 반응 플라스크내로 따라 붓는다. 이 현탁액을 수소 대기하에서 1시간 동안 교반시키고, 여과하고 진공하에서 오일로 농축시키며, 이를 에틸 아세테이트에 용해시키고 여과하여 몇몇 불용성 물질을 제거한다. 여액을 무수 질소 대기하 빙욕 속에서 냉각시킨 다음 에테르성 염화수소(HCl)를 가한다. 생성된 침전물을 가라앉게 두고 고체를 에테르로 연마하며, 실온으로 가온시킨 다음 여과한다. 건조된 고체(2.51g)를 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 216 내지 220℃인 N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노-2-(하이드록시메틸)아세트아미드 하이드로클로라이드를 1.58g 수득한다.

$C_{11}H_{14}ClN_3O_2$에 대한 원소분석 :

계산치: 51.67%C, 5.52%H, 16.43%N

실측치: 51.71%C, 5.56%H, 16.31%N

[실시예 3]

[[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드]아세트산

a. [[N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)아세트아미드]아세트산, 페닐메틸 에스테르

실시예 1a 9.3g, 아세토니트릴 20ml, 알루미나상 40% KF(중성이고 80℃하에서 1시간 동안 건조된(2㎜) 100 내지 125메쉬 크기) 10.4g 및 벤질 2-브로모아세테이트 5.47ml (7.93g)의 현탁액을 실온에서 12시간 동안 교반시킨다. 이 현탁액에 벤질 2-브로모아세테이트 1ml를 더 가한다. 현탁액을 12시간 동안 교반시키고, 여과한 다음 오일로 농축시킨다. 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피 하여 목적하는 생성물 12.3g을 오일로서 수득한다.

$C_{27}H_{25}N_3O_5$에 대한 원소분석 :

계산치: 68.78%C, 5.34%H, 8,91%N

실측치: 69.09%C, 5,56%H, 8.59%N

b. [[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드]아세트산

실시예 3a 8.0g, 메탄올 2 및 탄소상 5% 팔라듐 1.5g의 현탁액을 H_2 1기압하 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축시켜 백색 현탁액(약 300ml)을 수득한다. 현탁액을 여과하고 잔사를 건조시켜 융점이 197 내지 200℃인 [[N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드]아세트산을 2.35g 수득한다. 메탄올/물로부터 재결정화하여 융점을 212 내지 216℃로 상승시킨다 상기로부터의 여액을 농축시켜 0.52g을 추가로 수득하면 총 수득량은 2.87g이다.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 58.29%C, 5.30%H, 16.99%N

실측치: 57.99%C, 5.19%H, 16.75%N

[실시예 4]

[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

a. [[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

3-메틸-N-아미노인돌 13.9g, 무수 DCM 240ml 및 DCC 20g의 현탁액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 현탁액을 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류성 오일을 디클로로메탄, 10% 에틸 아세테이트/디클로로메탄 및 20% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 생성물을 22.9g 수득한다. 생성물을 글로로포름에 용해시키고, 클로로포름 및 10% 에틸 아세테이트/클로로포름으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 융점이 118 내지 120℃인 순수한 N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)아세트아미드를 수득한다.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 67.64%C, 5.68%H, 12.45%N

실측치: 67.34%C, 5.63%H, 12.36%N

b. [N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

탄소상 5% Pd 0.6g과 메탄올 90ml의 현탁액에 무수 메탄올 60ml중의 실시예 4a 3.0g의 용액을 질소하에서 가한다. 현탁액을 수소 1기압하에서 45분 동안 교반시키고, 여과한 다음 여액을 오일로 농축시킨다. 오일을 무수 에테르로 처리하고 혼합물을 경사 제거한다. 상등액을 오일로 농축시키고, 이를 에틸 아세테이트에 용해시키며 생성된 용액을 빙욕 속에서 질소하에 냉각시킨다. 교반된 용액에 침전이 중단될 때까지 에테르성 HCl을 가하면 현탁액은 산성이다. 이어서, 이러한 현탁액에 무수 에테르를 가하고, 이를 5분 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시킨다. 현탁액을 여과하고 잔사를 에테르로 세척하며 건조시켜 융점이 260 내지 270℃(분해)인 [N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드를 1.21g 수득한다.

$C_{11}H_{14}ClN_3O$에 대한 원소분석 :

계산치: 55.12%C, 5.89%H, 17.53%N

실측치: 55.01%C, 5.86%H, 17.20%N

또 다른 방법으로는, 실시예 6c에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 실시예 6a의 화합물로부터 [N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로 클로라이드를 제조한다.

[실시예 5]

[N-(메틸)-N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

a. [[N-(메틸)-N-(1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

아세토니트릴 20ml 중의 실시예 1a 9.0g의 교반된 현탁액에 알루미나상 40% KF(75 내지 80℃에서 4 내지 5시간 건조시킴, 2mm) 9.9g을 가한 후, 이에 요오드메탄 2.07ml (4.72g)을 가한다. 현탁액을 실온에서 20시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석시키고, 여과한 다음 여액을 오일로 농축시킨다. 오일을 클로로포름으로 용출시킨 다음 5% 에틸 아세테이트/클로로포름으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 오일을 9.6g 수득하고, 이를 수 일동안 정치시켜 결정화하여 융점이 84 내지 88℃인 [[N-(메틸)-N-(1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드를 수득한다.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 67.64%C, 5.68%H, 12.45%N

실측치: 67.71%C, 5.63%H, 12.45%N

b. [(N-(메틸)-N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

무수 메탄올 100ml에 실시예 5a 4.60g을 용해시킨 용액을 무수 메탄올 130ml 중의 탄소상 5% 팔라듐 0.5g의 현탁액에 가한다. 혼합물을 수소 1기압하 실온에서 1.75시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여액을 오일로 농축시키고, 이를 에테르에 용해시킨 다음 여과한다. 침전이 중지될 때까지 여액에 에테르성 HCl을 가한다. 현탁액을 여과하고 잔사를 에테르로 세척한 다음 진공(2mmHg)하 실온에서 건조시킨다. 백색 고체(1.92g)를 100% 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 253 내지 258℃(분해)인 [(N-메틸)-N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트 아미드 하이드로 클로라이드를 1.67g 수득한다.

$C_{11}H_{14}ClN_3O$에 대한 원소분석 :

계산치: 55.12%C, 5.89%H, 17.53%N

실측치: 55.05%C, 5.93%H, 17.32%N

[실시예 6]

[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

a. [[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드

N-아미노-3-메틸인돌 15g, 3급-부톡시카보닐글리신 18.0g 및 무수 DCM 250ml의 교반된 용액에 DCC 21.2g을 가한다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반시키고, 여과하며 여액을 농축시켜 회백색 고체를 수득한다. 물질을 10% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시킨 다음 15% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제시켜 융점이 142 내지 145℃인 [[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 3급 부틸 에스테르)]아세트아미드를 25.4g 수득한다.

$C_{16}H_{21}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 63.35%C, 6.98%H, 13.85%N

실측치: 63.42%C, 6.86%H, 13.59%N

b. [[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드

실시예 6a 10.0g, N-클로로석신이미드 3.96g 및 무수 디메틸포름아미드(DMF로 후술됨) 350ml의 교반된 용액에 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(AIBN) 50mg을 가한다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음 40℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하며, 물, 염수로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과한 다음 오일로 농축시킨다. 오일을 클로로포름에 용해시키고, 클로로포름으로 용출시키면서 HPLC(실리카)하여 정제시켜 융점이 154 내지 156℃인 [[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 3급 부틸 에스테르)]아세트아미드를 6.34g 수득한다.

$C_{16}H_{20}ClN_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 56.89%C, 5.97%H, 12.44%N

실측치: 56.94%C, 5.86%H, 12.29%N

c. [N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

질소하 빙욕 속에서 교반된, 무수 에틸 아세테이트 44ml 중의 [[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-카밤산, 3급 부틸 에스테르]아세트아미드 3.5g의 용액에 에틸 아세테이트중의 1M HCl 87ml 용액을 가한다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반시킨다. 생성된 현탁액을 여과하고 여액을 에틸 아세테이트로 세척한 다음 연속적으로 진공(2mmHg)하 80℃에서 건조시켜 융점이 248내지 249℃(분해)인 [N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드를 2.51g 수득한다.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 48.19%C, 4.78%H, 15.33%N

실측치: 47.88%C, 4.67%H, 15.09%N

본 실시예의 파트 a와 c에서 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 N-아미노-5-클로로인돌로부터 실시예 22b와 c(각각 표III 및 II)의 화합물을 제조한다.

[실시예 7]

[N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

a. N-(아미노)-5-(메톡시)-1H-인돌

5-메톡시인돌(15.0g)을 무수 DMF(90ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음 분쇄시킨 KOH(28g)을 가한다. 첨가가 완료되면, 하이드록실아민-O-설폰산(14.7g)을 1시간에 걸쳐 적가한다. 이러한 첨가시에는 반응온도를 20℃ 이하로 유지시킨다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 다음 물(H_2O) 200ml로 따라 붓는다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고 염수(2x100ml)로 세척한다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과한 다음 짙은 적색 오일로 농축시킨다. 이 물질을 에틸 아세테이트 중의 30% 헥산으로 용출시키면서 프렙(preparative) HPLC(실리카)하여 정제시켜 융점이 115 내지 117℃인 고체를 수득한다.

$C_9H_{10}N_2O$에 대한 원소분석 :

계산치: 66.65%C, 6.21%H, 17.27%N

실측치: 66.37%C, 6.18%H, 17.14%N

본 실시예에서 기재된 방법과 실질적으로 유사하게 수행하여 5-클로로인돌로부터 N-아미노-5-클로로인돌을 제조한다.

b.[N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

N-카보벤질옥시글리신(4.80g)을 무수 디옥산(80ml)에 용해시키고 N_2하 실온에서 1-하이드록시벤조트리아졸(3.10g)로 처리한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 고체 1-아미노-5-메톡시-1H-인돌(3.71g)로 처리한 다음 DCC(4.7g)로 처리한다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고 48시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에

제거하고 잔사를 디클로로메탄으로 연마시킨다. 불용성 물질을 여과하여 수집하고 에탄올로부터 재결정화 한다. 조 반응 혼합물로부터의 여액을 디클로로메탄(100ml)으로 희석하고, 염수(1x100ml), 포화 $NaHCO_3$(1x100ml) 및 염수(1x50ml)의 순으로 세척한 다음 건조시킨다(Na_2SO_4). 용매를 여과 및 증발시킨 다음, 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피한다. 분말을 실리카 겔에 적용하여 융점이 138 내지 141℃인 N-(5-메톡시)-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)아세트아미드를 수득한다.

$C_{19}H_{19}N_3O_4$에 대한 원소분석 :

계산치: 64.58% C, 5.42% H, 11.89% N

실측치: 64.66% C, 5.54% H, 11.76% N

C. [N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

실시예 1b에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 실시예 7b로부터 [N-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드를 제조한다.

[실시예 8]

[N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

a. N-아미노-5-페닐메톡시-1H-인돌

실시예 7a에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 5-페닐메톡시인돌로부터 N-아미노-5-페닐메톡시-1H-인돌을 제조한다.

b. [N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

N-카보벤질옥시글리신(1.93g)을 무수 디옥산(23ml)에 용해시키고 1-하이드록시벤조트리아졸(1.24g)로 처리한다. 이어서 혼합물을 0℃로 냉각시키고 DCC(1.73g)와 N-아미노-5-페닐메톡시-1H-인돌(2.0g)을 연속적으로 가한다. 용액을 N_2하 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 디옥산을 감압하에 제거하고 고체 잔사를 DCM에 용해시킨다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고 에탄올로부터 재결정화하여 소량의 생성물을 수득한다. 헵탄/EtOAc(1:1)로 용출시키면서 프렙 HPLC(실리카)하여 여액을 정제시켜 융점이 159 내지 161℃인 고체를 수득하고, 이를 에탄올로부터 재결정화한다.

$C_{25}H_{23}N_3O_4$에 대한 원소분석 :

계산치: 69.92% C, 5.40% H, 9.78% N

실측치: 69.93% C, 5.31% H, 9.80% N

c. [N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

실시예 8b의 화합물을 메탄올 75ml에 용해시킨다. 용액을 실온에서 탄소상 10% Pd 0.1g에 가한다. 현탁액을 수소 1기압하에서 ½시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 오일로 농축시킨다. 오일을 에틸 아세테이트로 처리한 후, 고체를 수득한다. 고체를 여과하여 제거하고 건조시킨다. 여액을 농축시켜 오일을 수득하고 이를 10% 메탄올/$CHCL_3$에 용해시킨 다음 2시간 동안 정치시킨다. 결정성 고체를 여과하여 분리한다. 여액을 10% 메탄올/클로로포름으로 용출시킨 다음 20% 메탄올/클로로포름으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제시켜 오일을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트/에테르에 용해시킨 다음 에테르성 염화수소를 첨가하여 하이드로클로라이드 염을 침전시킨다. 백색 고체를 여과 분리하고, 건조시킨 다음 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 146 내지 150℃(분해)인 분석적으로 순수한 물질을 수득한다.

$C_{17}H_{18}CIN_3O_2$에 대한 원소분석 :

계산치 : 61.54% C, 5.47% H, 12.66% N

실측치 : 61.65% C, 5.28% H, 12.61% N

[실시예 9]

[N-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

a. 2-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온

실시예 10c에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 화합물 10b와 아세틸 클로라이드로부터 2-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온을 제조한다.

b. 2-아세틸-1-아미노-3-메틸-1H-인돌

2-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온 10.5g에 질소하에서 탈기된 디메틸포름아미드 52.0ml를 가한 다음 탈기된 40% 수성 메틸아민 52.0ml를 가한다. 용액을 질소하 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 얼음/물/에틸 아세테이트에 따라 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 물 및 염수로 세척하며, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음 농축시켜 오일 6.93g을 수득한다. 클로로포름으로 용출시키면서 크로마토그래피하여 정제시켜 고체를 5.60g 수득한다. 이소프로필 알콜을 사용하여 재결정화하여 융점이 94 내지 98℃인 2-아세틸-1-아미노-3-메틸-1H-인돌을 2.50g 수득한다.

$C_{11}H_{12}N_2O$에 대한 원소분석 :

계산치: 70.19% C, 6.43% H, 14.88% N

실측치: 69.82% C, 6.34% H, 14.68% N

c. [N-(2-아세틸)-3-메틸-(1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

실시예 1a에서 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 실시예 9b의 화합물로부터 [N-(2-아세틸)-3-메틸-(1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드를 목적 생성물로서 제조한다; 융점 153 내지 155℃.

원소분석 :

계산치: 66.48% C, 5.58% H, 11.07% N

실측치: 66.26% C, 5.73%H, 10.85% N

d. [N-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

실시예 1b에 기재된 방법을 실질적으로 수행하여 실시예 9c로부터 [N-(2-아세틸-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드를 제조한다.

[실시예 10]

[N-[2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드

a. 2-[[(3-메틸-1H-인돌-1-일)아미노]카보닐]벤조산

2.0g의 N-아미노-3-메틸인돌, 140ml의 무수 클로로포름 및 2.74g의 프탈산 무수물의 현탁액을 환류하에 4시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 실온까지 냉각시키고 약 50ml로 농축하며 여과하고 잔사를 클로로포름으로 세척하여 4.25g의 백색 고체를 수득한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 3.18g(79.0%)의 2-[[(3-메틸(인돌-1-일)아미노]카보닐]벤조산(융점 191 내지 193℃)을 수득한다.

실질적으로 동일한 방법을 수행하여 N-아미노인돌로부터 실시예 20의 화합물(표 3)을 제조한다.

b. 2-[3-메틸-1H-인돌-1-일]-1H-이소인돌-1,3,-(2H)디온

14.0g의 실시예 14a 화합물, 10.7g의 DCC, 140ml의 무수 $CHCL_3$ 및 560mg의 디메틸아미노피리딘의 현탁액을 질소하에 실온에서 14시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여과 케익을 소량의 클로로포름으로 세척하며 여액을 약 50ml로 농축시키고 디클로로메탄으로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 11.6g의 2-[3-메틸-1H-인돌-1-일]1H-이소인돌-1,3-(2H)디온(융점 186 내지 187℃)을 수득한다.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$에 대한 원소분석 :

계산치 : 73.90% C, 4.38% H, 10.14% N

실측치 : 73.83% C, 4.33% H, 10.07% N

c. 2-[2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온

50ml의 무수 DCM 중의 0.91ml의 2-플루오로벤조일 클로라이드 용액을 얼음/염욕에서 냉각시킨다. 당해 용액에 0.86ml(1.91g)의 염화주석(IV)를 가한다. 혼합물을 -5 내지 0℃에서 10분간 교반한 다음, 2.0g의 2-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온을 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고 실온까지 가온하며 다시 빙욕에서 냉각시키고 얼음 위에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 물 및 염수로 세척하며 Na_2SO_4로 건조시키고 여과 및 농축하여 2.67g의 녹황색 고체를 수득한다. 고체를 15% 아세톤/헵탄으로 용출하면서 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 1.99g의 고체를 수득하고 이를 에탄올로부터 재결정화 한다(융점 197 내지 199℃).

$C_{24}H_{15}FN_2O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 72.36% C, 3.80% H, 7.03% N

실측치: 72.03% C, 3.92% H, 7.01% N

d. N-아미노-2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌

10.2g의 실시예 10c 화합물에 질소하에서 50ml의 탈기된 DMF를 가하고 이어서 50ml의 탈기된 40% 수성 메틸아민을 가한다. 용액을 질소하에 실온에서 3시간동안 교반하고 얼음/물/에틸 아세테이트에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하며 물 및 염수로 세척하고 건조, 여과 및 농축시켜 갈색 고체를 수득한다. 고체 물질을 최소량의 에틸 아세테이트에 용해시키고 HPLC(실리카)로 정제하여 5.82g의 갈색 고체를 수득한다.

e. [N-[2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

1.00g의 실시예 10d 화합물, 15ml의 무수 DCM, 0.78g의 CBZ 글리신 및 0.78g의 DCC의 현탁액을 질소하에 실온에서 6시간 동안 교반시킨다. 현탁액을 여과하고 여과 케익을 무수 DCM으로 세척하며 결합된 여액을 농축하여 오일로 만든다. 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고 에틸 아세테이트/헵탄(각각 10%, 15%, 20% 및 25%)으로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하고 정치시켜 결정화되면 융점은 226 내지 228℃이다)을 수득한다.

$C_{26}H_{22}FN_8O_4$에 대한 원소분석 :

계산치: 67.97% C, 4.83% H, 9.15% N

실측치: 68.00% C, 4.90% H, 9.07% N

f.[N-[2-(2-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드

5.0g의 실시예 10e 화합물, 620ml의 무수 메탄올 및 1.0g의 10% Pd/C의 현탁액을 수소 1기압하에 5시간 동안 교반한다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축하여 오일로 만든다. 오일을 5% 메탄올/디클로로메탄에 용해시키고 동일한 용매 혼합물로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 오일을 수득한다. 오일을 최소량의 에틸 아세테이트에 용해시키고 에테르로 희석하며 에테르성 HCl을 가하여 하이드로클로라이드를 침전시켜 2.14g의 황색 고체(융점 150 내지 170℃)를 수득한다.

$C_{18}H_{16}FN_3O_2 \cdot HCl$에 대한 원소분석 :

계산치: 59.76% C, 4.74% H, 11.61% N

실측치: 59.60% C, 4.77% H, 11.51% N

[실시예 11]

[N-[2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]아미노]아세트아미드 하이드로클로라이드

a. 2-[2-(4-플로오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온

8.14ml의 4-플루오로벤조일 클로라이드 및 450ml의 무수 DCM의 용액을 얼음/염욕에서 0℃까지 냉각시킨다. 교반 용액에 7.74ml 염화주석(IV)를 가한다. 혼합물을 -5℃ 내지 0℃에서 10분 간 교반한 다음, 18.0g의 2-[(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온(실시예 10b)을 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반시키고 2시간 동안 실온으로 가온시키며 빙욕에서 다시 냉각시키고 얼음에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하며 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 여과 및 농축하여 황색 고체를 수득한다. 크로마토그래피(15% 아세톤/헵탄)하여 56.8g의 고체를 수득한다. 에틸 알콜로부터 재결정화하면 21.1g의 생성물(융점 227 내지 228℃)이 수득된다.

$C_{24}H_{15}FN_2O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 72.36% C, 3.80% H, 7.03% N

실측치: 72.45% C, 3.82% H, 6.93% N

b. N-아미노-2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌

실질적으로 실시예 10d에 기재된 방법을 사용하여 N-아미노-2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌을 화합물 11a로부터 제조한다.

c. [N-[2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

실질적으로 실시예 10e에 기재된 방법을 사용하여 [N-[2-(4-플루오로)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-카밤산 페닐메틸 에스테르 아세트아미드를 화합물 11b로부터 제조한다.

d. [N-[2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-아미노]아세트아미드

5.41g의 [N-[2-(4-플루오로벤조일)-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드, 670ml의 무수 메탄올 및 1.08g의 탄소상 10% 팔라듐의 현탁액을 수소 1기압하에 45분간 교반한다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축하여 3.71g의 고체를 수득한다. 고체를 최소량의 DCM에 용해시키고 클로로포름 및 5% 메탄올 : 클로로포름으로 용출하면서 실리카에서 크로마토그래피한다. 생성물을 함유하는 분획을 농축하여 2.48g의 고체를 수득한다. 고체를 최소량의 에틸 아세테이트에 용해시키고 에틸 에테르로 희석하며 에테르성 염화수소를 가한다. 생성되는 고체를 수집하고 2시간 동안 건조시켜 2.06g의 생성물(융점 160 내지 170℃)을 수득한다.

[실시예 12]

[N-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드

a. 2-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-1-일]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온

50ml의 무수 DCM 중의 1.59g의 2-(트리플루오로메틸) 벤조일 클로라이드의 교반용액에 5℃에서 0.86ml(1.92g)의 염화주석(IV)을 가한다. 용액을 -5℃에서 10분간 교반한다. 당해 용액에 2.0g의 2-[(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온을 가한다. 용액을 5℃에서 2시간 동안 교반하고 얼음/물/에틸 아세테이트에 붓는다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물 및 염수로 세척하며 건조, 여과 및 농축시켜 백색 고체를 수득한다. 당해 물질을 10% 아세톤/헵탄, 15% 아세톤/헵탄 및 에틸 아세테이트로 용출하면서 HPLC(실리카)에 의해 정제하여 2.27g의 2-[2-(2-트리플루오로메틸)-벤조일-3-메틸-1H-인돌-1-일]-1H- 이소인돌-1,3-(2H)디온(융점 202 내지 205℃)을 수득한다.

b. N-아미노-2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌

실질적으로 실시예 10d에 기재된 방법을 사용하여 N-아미노-2-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-3-메틸-1H-인돌을 실시예 12a 화합물로부터 제조한다.

c. [N-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

실질적으로 실시예 10e에 기재된 방법을 사용하여 [N-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드를 실시예 12b로부터 제조한다.

d. [N-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-1-일]-2-아미노]아세트아미드

실질적으로 실시예 10f에 기재된 방법을 사용하여 [N-[2-[2-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-메틸-1H-인돌-

1-일]-2-아미노]아세트아미드를 실시예 12c로부터 제조한다.

[실시예 13]

[[N-(2-브로모-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

3g의 [[N-(3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드, 실시예 4a 화합물 및 1.59g의 N-브로모 석신아미드에 75ml의 무수 DMF를 가한다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하고 40℃에서 3시간 교반한다. 용액을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하며 얼음에 붓고 물(2회) 및 염수(1회)로 세척하며 Na_2SO_4로 건조시키고 여과 및 농축하여 오일을 만든다. 당해 물질을 클로로포름에 용해시키고, 클로로포름 및 이어서 1% 에틸 아세테이트/클로로포름으로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피시켜 2.29g의 [[N-(2-브로모-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드(융점 148 내지 150℃)를 수득한다.

$C_{19}H_{18}BrN_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 54.82% C, 4.36% H, 10.09% N

실측치: 55.21% C, 4.36% H, 10.02% N

[실시예 14]

[N-(3-클로로)-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

a. N-아미노-3-클로로-1H-인돌

125ml의 무수 DMF 중의 12.6g의 3-클로로인돌의 교반 용액에, 0℃에서 20ml의 무수 DMF 중의 0.5g의 분쇄 K_2CO_3 및 이어서 20ml의 무수 DMF중의 30g의 KOH를 가한다. 혼합물을 약 0℃로 냉각시킨 후, 13.3g의 NH_2OSO_3H를 가하여 온도가 0℃ 이상 상승되지 않도록 한다. 첨가가 완결되면, 2.22g의 NH_2OSO_3H를 2차로 가한다. 첨가 완료 후, 2.22g의 NH_2OSO_3H를 3차로 가한다. 혼합물을 얼음/물/톨루엔에 붓고 톨루엔으로 추출하며 물로 세척하고 농축하여 5.6g의 오일(방새 정치시키면 결정화됨)을 수득한다.

b. [[N-(3-클로로-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드

2.0g의 3-클로로-N-아미노인돌, 2.14g의 3급-BOC 글리신 및 30ml의 무수 DCM의 교반 혼합물에 2.52g의 DCC를 가한다. 혼합물을 실온에서 질소하에 18시간 동안 교반한다. 현탁액을 여과하고 여액을 농축하여 오일로 만들며, 이를 DCM 및 이어서 각각 5% 및 10% 에틸 아세테이트/DCM으로 용출하면서 실리카 겔에서 HPLC에 의해 정제하여 1.01g의 생성물을 수득한다. 생성물을 따뜻한 $CHCl_3$에서 교반하고 실온까지 냉각시키며 여과하고 실리카에서 HPLC로 정제하여 1.16g의 [[N-(3-클로로-1H-인돌-1-일)]-2-[카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드(융점 156 내지 158℃)의 총 수율에 대해 0.58g의 부가의 생성물을 수득한다.

$C_{15}H_{18}ClN_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 55.64% C, 5.60% H, 12.98% N

실측치: 56.03% C, 5.68% H, 12.85% N

c. [N-(3-클로로-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드

실질적으로 실시예 6c에 기재된 방법을 사용하여 [N-(3-클로로-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드를 제조한다.

[실시예 15]

N-(1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)아세트아미드

3.77g의 N-아미노인돌, 5.0g의 3급-부톡시카보닐(3급-BOC) 글리신 및 70ml의 무수 DCM의 교반용액에 5.89g의 DCC를 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과 및 농축하여 오일을 만들고 이를 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축하며 1:1 DCM/헥산 및 이어서 60% DCM/헥산으로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피한다. 생성물 함유 분획을 합하고 농축하여 오일을 만들고, 이를 정치시켜 결정화하고 80℃(1mmHg)에서 건조시킨 후, 4.70g의 [N-(1H-인돌-1-일) -2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드(융점 : 134 내지 138℃)를 제공한다. 사이클로헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 융점을 140 내지 143℃로 상승시킨다.

$C_{15}H_{19}N_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 62.27% C, 6.62% H, 14.52% N

실측치: 61.90% C, 6.53% H, 14.32% N

실시예 23의 화합물(표 3)을 실시예 9b의 화합물로 출발한 당해 실시예에서 기술한 방법을 실질적으로 수행하여 제조한다.

실시예 24 및 25의 화합물(표 3)을 각각 N-아미노인돌 및 N-(3급-부톡시카보닐)사르코신 및 3-(3급-부톡시카보닐아미노)프로피온산으로 출발하고 DCM/에틸 아세테이트로 용출시킨 당해 실시예에서 기술한 방법을 실질적으로 수행하여 제조한다.

[실시예 16]

[[N-(2-클로로-3-메틸-1H-인돌-1-일)]-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)]아세트아미드

실시예 4a 10.0g, N-클로로석신이미드 3.96g 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(AIBN) 50mg의 혼합물에 질소하에서 DMF 250ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 40℃까지 가열하며 이 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하며, 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고 건조한 다음 오일로 농축시킨다. 오일을 클로로포름에서 용해시키고 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제한 다음 클로로포름에 이어 2% 에틸 아세테이트/클로로포름으로 용출시켜서 융점이 150 내지 152℃인 생성물 8.02g을 수득한다.

$C_{19}H_{18}ClN_3O_3$에 대한 원소분석 :

계산치: 61.38% C, 4.88% H, 11.30% N

실측치: 61.32% C, 4.88% H, 11.29% N

[실시예 17]

[N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 3급-부틸 에스테르)]아세트아미드

N-(3급-부톡시카보닐)글리신(0.740g)을 무수 DCM(8.0ml) 중에서 용해시키고 실온의 질소 대기하에서 1-하이드록시 벤조트리아졸 수화물(0.623g)로 처리한다. 생성된 슬러리를 0℃로 냉각시키고 DCC(0.95g)로 처리한다. 당해 온도에서 20분 동안 교반한 다음, DCM(2.0ml)중의 1-아미노-5-페닐메톡시-1H-인돌(실시예 8a)의 용액을 카눌라를 통해 가한다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온한 다음 20시간 동안 교반한다. 혼합물을 염수와 포화 $NaHCO_3$(수성)로 수회 추출한 다음 다시 한번 염수로 추출한다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)하고 여과시킨 다음 황갈색 분말로 농축한다. 당해 물질을 DCM에서 용해시키고 실리카 겔(헥산/EtOAc, 1:1)에서 크로마토그래피시켜 생성물 1.0g을 수득한다.

$C_{22}H_{25}N_3O_4$에 대한 원소분석 :

계산치: 66.82% C, 6.37% H, 10.63% N

실측치: 66.96% C, 6.53% H, 10.62% N

[실시예 18]

[2-[(2-플루오로페닐)하이드록시메틸]-3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노]]-1H-인돌

a. [3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노]]-1H-인돌

빙욕 중의 3-메틸-N-아미노-1H-인돌 2.0g, 무수 DCM 20ml 및 트리에틸아민 1.73g(2.38ml)의 교반용액에 DCM 3ml 중의 트리메틸아세틸클로라이드 1.82g(1.86ml)의 용액을 적가한다. 혼합물을 10 내지 15분 동안 0 내지 5℃에서 교반하고 실온으로 가온시키면서 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 다시 빙욕에서 냉각시키고 얼음/물/에틸 아세테이트에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출하고 염수로 세척하며 건조(Na_2SO_4)시키고 여과한 다음 정치되어 결정화되는 오일로 농축된다. 당해 물질을 2% 및 5% 에틸 아세테이트/DCM으로 용출시키면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피시켜 정제하여 [3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노]]-1H-인돌(융점 : 179 내지 181℃)을 수득한다.

$C_{14}H_{18}N_2O$에 대한 원소분석:

계산치: 73.01% C, 7.88% H, 12.16% N

실측치: 73.22% C, 7.94% H, 12.14% N

b. [2-[(2-플루오로페닐)하이드록시메틸]-3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노]-1H-인돌

-60 내지 -70℃에서 무수 테트라하이드로푸란(THF) 140ml 중의 [3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노]-1H-인돌 6.91g 교반 용액에 헥산 중의 1.2M nBuLi 53.5ml를 가한다. 혼합물을 0℃까지 가온하고 0℃ 질소하에서 45분 동안 교반한다. 상기 용액에 2-플루오로벤즈알데히드 4.73ml(5.56g)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 수분 동안 교반하고 실온까지 가온한 다음 다시 빙욕 중에서 냉각한다. 혼합물을 얼음/물에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하며 정치되어 결정화되는 오일로 농축시킨다. 당해 물질을 실리카 겔에서 HPLC에 의해 정제시켜 [2-[(2-플루오로페닐)하이드록시메틸]-3-메틸-N-[(트리메틸아세틸)아미노)]-1H-인돌(융점 : 152 내지 155℃) 10.6g을 수득한다.

$C_{21}H_{23}FN_2O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 71.17% C, 6.54% H, 7.90% N

실측치: 71.20% C, 6.60% H, 7.78% N

[실시예 19]

N-(3급-부톡시카보닐아미노)-1H-인돌

무수 THF 50ml중의 N-아미노인돌 10.0g의 교반 용액에 무수 THF 50ml중의 디-3급-부틸 디카보네이트 18.2g을 가한다. 혼합물을 50℃까지 가열하고 이 온도에서 질소하에서 16시간 동안 교반한다. 용액을 오일로 농축시키고 HPLC에 의해 정제시켜 헵탄/에틸 아세테이트로부터 결정화한 후 N-(3급-부톡시카보닐아미노)-1H-인돌(융점 : 112 내지 116℃) 8.20g을 수득한다.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$에 대한 원소분석 :

계산치: 67.22% C, 6.94% H, 12.06% N

실측치: 67.55% C, 6.92% H, 12.04% N

[실시예 20]

[N-(5-하이드록시-1H-인돌-1-일)]-2-아미노]아세트아미드

메탄올 1ℓ중에서 용해시킨 N-(5-페닐메톡시-1H-인돌-1-일)-2-(카밤산, 페닐메틸 에스테르)아세트아미드(실시예 8b) 5.0g의 용액을 탄소상 10% Pd 1.0g에 가한다. 현탁액을 수소 대기하에 ½시간 동안 교반한다. 현탁액을 여과하고 여액을 오일로 농축시킨다. 오일을 에틸 아세테이트로 분쇄하고 여과시킨 다음 건조시켜 [N-(5-하이드록시-1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드 1.76g을 수득한다. 에탄올로부터 재결정화 시켜 융점이 190 내지 193℃인 목적 화합물을 바르게 분석된 물질을 수득한다.

$C_{10}H_{11}N_3O_2$에 대한 원소분석 :

계산치: 58.53% C, 5.40% H, 20.48% N

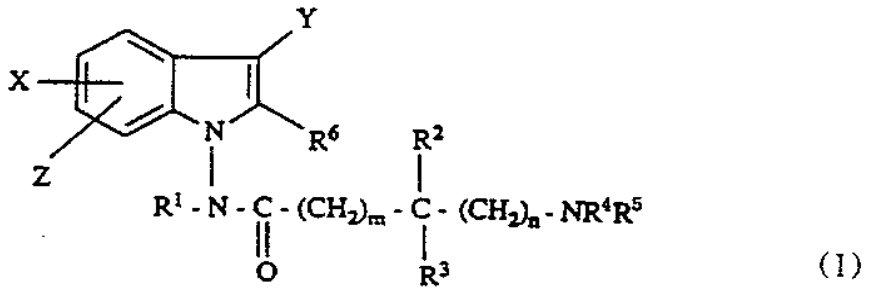
실측치: 58.33% C, 5.58% H, 20.21% N

본 명세서 및 실시예는 본 발명을 예시하나 이에 제한되지 않고, 본 발명을 각종 변형 및 변화는 첨부된 청구항에 정의된 바대로 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않는다고 사료된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(Ⅰ)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.



(Ⅰ)

상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 알릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z는 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^1은 수소, 저급알킬, 아릴저급알킬, 카복시저급알킬, 아릴저급알콕시카보닐 저급알킬 또는 저급알콕시카보닐 저급알킬이며, R^2는 수소, 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이고, R^3은 수소 또는 저급알킬이거나, R^2와 R^3은 이들이 결합하고 있는 탄소와 함께 (C_3-C_7)사이클로알킬을 형성하고, R^4는 수소 또는 저급알킬이며, R^5는 수소, 저급알킬, 아릴, 아릴저급알킬, 아실, 아릴저급알콕시카보닐, 저급알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이고, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, m과 n은 각각 0 내지 5이며, 단 이들의 합은 5 이하이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^4 및 R^5가 수소인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.

청구항 3

제2항에 있어서, X가 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 페닐메톡시, 하이드록시, 메톡시 또는 N-메틸아미노카보닐옥시이고, Y가 수소, 클로로 또는 메틸이며, Z가 수소이고, R^1이 수소, 메틸 또는 카복시메틸이며, R^2가 수소 또는 하이드록시메틸이고, R^3이 수소이며, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, 할로페닐카보닐, 메톡시페닐카보닐, 메틸페닐카보닐 또는 트리플루오로메틸페닐카보닐이고, m 및 n이 각각 0인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.

청구항 4

제3항에 있어서, X가 수소, 5-클로로, 5-하이드록시, 5-메톡시, 5-페닐메톡시이고, Y가 수소, 클로로 또는 메틸이며, R^1이 수소, 메틸 또는 카복시메틸이고, R^6이 수소, 클로로, 브로모, 메틸카보닐, 페닐카보닐, (2-플루오로페닐)카보닐, (4-플루오로페닐)카보닐, (3-플루오로페닐)카보닐, (2-메틸페닐)카보닐, (2-메톡시페닐)카보닐 또는 2-(트리풀루오로메틸페닐)카보닐이며, m 및 n이 각각 0인 화합물 및 이의 하이드로클로라이드 염.

청구항 5

제4항에 있어서, [N-(1H-인돌-1-일)-2-아미노]아세트아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 하이드로클로라이드 염.

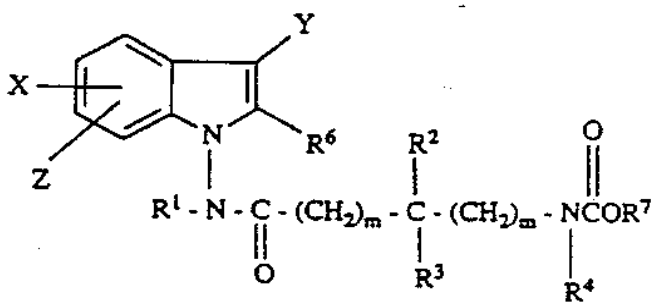
청구항 6

활성 성분으로서의 제1항에서 정의한 화합물과 이에 적합한 담체를 포함하고, 신경 보호 활성을 갖는 약제학적 조성물.

청구항 7

(a) R^7이 벤질이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, X, Y, Z, m 및 n이 제1항에서 정의한 바와 같은 다음 일반식(Ⅴ)의 화합물을 수소화하여, R^5가 수소이고 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, X, Y, Z, m 및 n이 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(Ⅰ)의 화합물을 형성시키거나,

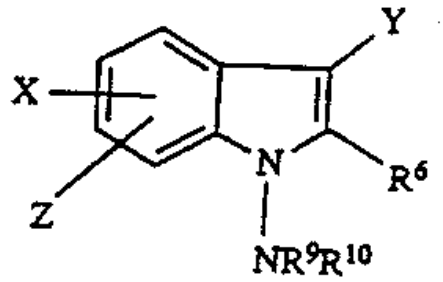
(b) R^7이 3급-부틸이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, X, Y, Z, m 및 n이 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(Ⅴ)의 화합물을 산으로 처리하여, R^5가 수소이고 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, X, Y, Z, m 및 n이 제1항에서 정의한 바와 같은 일반식(Ⅰ)의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 제1항에서 정의한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 제조방법.



(V)

청구항 8

일반식(Ⅱa)의 화합물.



(IIa)

상기식에서, X는 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬아미노카보닐옥시, 디저급알킬아미노카보닐옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y는 수소, 저급알킬, 클로로 또는 브로모이며, Z는 수소, 저급알킬, 저급알콕시 또는 할로겐이거나, X와 Z는 함께 메틸렌디옥시 그룹을 형성할 수 있고, R^6은 수소, 클로로, 브로모, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시) 저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, R^9은 수소, 저급알킬카보닐, 저급알콕시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이고, R^{10}은 수소이거나, R^9와 R^{10}은 이들이 결합하고 있는 질소와 함께 프탈이미도일을 형성하는데, 단 X, Z 및 R^6이 수소이고 Y가 수소 또는 메틸인 경우, R^9와 R^{10}이 각각 수소가 아니거나 함께 프탈이미도일을 형성하고, 또한 Y, R^6, R^9, R^{10} 및 Z가 수소인 경우, X는 클로로, 브로모 또는 메틸이 아니다.

청구항 9

제8항에 있어서, X가 수소, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y가 수소 또는 저급알킬이며, Z가 수소이고, R^6이 수소, 아릴카보닐, 저급알킬카보닐, 아릴(하이드록시)저급알킬 또는 하이드록시저급알킬이며, R^9가 저급알킬카보닐, 저급알콕시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐이고, R^{10}이 수소인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, X가 수소, 5-메톡시 또는 5-페닐메톡시이고, Y가 수소 또는 메틸이며, R^6이 수소, (2-플루오로페닐)하이드록시메틸 또는 1-(하이드록시)에틸이고, R^9가 3급-부틸카보닐, 3급-부톡시카보닐, 페닐카보닐 또는 카복시페닐카보닐인 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서, X가 수소, 클로로, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴저급알콕시, 아실옥시, 저급알킬 또는 트리플루오로메틸이고, Y가 수소 또는 저급알킬이며, R^6이 수소, 아릴카보닐 또는 저급알킬카보닐이고, R^9와 R^{10}이 이들이 결합하고 있는 질소와 함께 프탈이미도일을 형성하는 화합물.