(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 209/30

(45) 공고일자 2002년08월09일
(11) 등록번호 10-0317755
(24) 등록일자 2001년12월04일

(21) 출원번호 10-1994-0007935
(22) 출원일자 1994년04월15일

(65) 공개번호 특1994-0023868
(43) 공개일자 1994년11월17일

(30) 우선권주장 048,629 1993년04월16일 미국(US)
208,721 1994년03월15일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 니콜라스제임스바크
미합중국인디애나46217인디애나폴리스사우쓰메리디앤7215
로버트딜란딜라드
미합중국인디애나46077지온스빌웨스트92번스트리트7243
수잔엘리자베쓰드라하임
미합중국인디애나46220인디애나폴리스벌링턴애비뉴625
로버트벨허만
미합중국인디애나46250인디애나폴리스노쓰어빙턴애비뉴7315
리차드월터쉐비츠
미합중국인디애나46220인디애나폴리스하프문레인6053

(74) 대리인 김영
장수길

심사관 : 유인경

(54) 1H-인돌-3-아세트아미드sPLA2저해제

요약

본 발명은 신규한 1H-인돌-3-아세트아미드의 종류와, 패혈증과 같은 질환의 치료에 $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출을 저해하는 상기 인돌 화합물의 용도에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 패혈증적 쇼크와 같은 질환에서의 $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출의 저해에 유용한 신규한 1H-인돌-3-아세트아미드에 관한 것이다.

인체 비췌장 분비성 포스포리파제 A_2 (secretory phospholipase A_2, 이후 $sPLA_2$라 지칭한다)의 구조 및 물리적 성질은 하기 두 논문 즉, 제프리 제이 세일해머; 발데마르 프루잔스키; 피터 바다스; 셀리 플린트; 주디 에이. 밀러; 진 클로스; 및 로린 케이, 존슨(Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzansky, Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A.; Kloss, Jean; and Johnson, Lorin K.)의 논문[" Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A_2 Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid" ; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, 4월 5일 발행, pp5335-5338, 1989] 및 루쓰 엠. 크레이머; 캐더린 헤션; 베리트 조핸센; 그레첸 헤이즈; 폴라 맥그레이, 이. 핑창 초우; 리차드 티자드; 및 알. 블레이크 페핀스키 (Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; and Pepinsky, R. Blake)의 논문 [The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, 4월 5일 발행, pp5768-5775, 1989]에 총괄적으로 기술되어 있다; 상기 논문은 본원에 참고로 인용되어 있다.

$sPLA_2$는 막 인지질을 가수분해시키는 아라키돈산 다단계에서 속도 제한 효소라고 생각된다. 따라서, $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출을 저해하는 화합물의 개발이 중요하다. 상기 화합물은 패혈증성 쇼크, 성인 호흡 곤란증, 췌장염, 외상, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 류마티스성 관절염 등과 같은 $sPLA_2$의 과생산에 의해 유도되고/되거나 유지되는 질환의 일반적 치료에 가치가 있다.

글리옥실아미드 작용기를 갖는 인돌-3치환된 화합물은 미합중국 특허 제 2,825,734 호에 개시되어 있다. 상기 특허는 글리옥실아미드를 3-(2-아미노-1-하이드록시에틸)인돌로 전환시키는 방법에 관한 것이다.

미합중국 특허 제 3,271,416 호는 일광 차단제로서의 인돌 지방족 산 및 중간체에 대해 기술한다. 상기 산들은 $-NH_2$ 치환되고,(특허 청구 범위 제 1 항의 M의 정의 참조) 질소 또는 황 작용성 그룹으로 5- 또는 6- 위치의 치환이 요구된다.

미합중국 특허 제 2,890,223 호 및 엘리엇 쇼 (Elliott Shaw)의 논문 [" The Synthesis of Tryptamines Related to Serotonin" , J. Am. Chem. Soc., Vol, 77, 1955, (pp. 4319-4324)]은 3-인돌아세트산의 몇몇 아미드 유도체를 기술하고있다. 상기 화합물은 5-저급 알콕시 트립타민의 제조에 사용되고, 뇌에서 세로토닌 관련 작용에 영향을 미치는데 유용하다고 설명하였다. 더우기, 마르크 줄리아, 쟝 이골렝 및 한느 이골렝 (Marc Julia, Jean Igolen and Hanne Igolen)의 논문 [" Recherches en serie indolique. VI sur tryptamines subtituees" , Bull. Soc. Chim. France, 1962, pp1060-1068]은 특정 인돌-3-아세트아미드 및 그들의 트립타민 유도체로의 전환을 기술하고있다.

천식 질환의 치료를 위한 선택된 인돌릴 아미드 형 화합물이 문헌에 개시되어 있다. 따라서, 미합중국 특허 제 3,196,162; 3,242,162; 3,242,163 및 3,242,193 호(실시예 56의 Col. 3, lines 55-60 참조)는 인돌릴 지방족산과 함께 그들의 관련 염, 에스테르 및 아미드를 개시한다. 상기 화합물은 인도메타신과 같은 화합물에 매우 가깝게 관련되어 있고, 1 위치에 치환된 벤질 그룹을 가지고, 사이클로옥시나제 저해제로서의 유용한 작용을 달성할 가능성이 있다.

이. 왈튼 등(E. Walton, et al.)의 논문 [" Some Analogs of 1-p-Chlorobenzyl-5-methylindole-3-acetic acid" , J. Med. Chem., Vol. 11, 1968, pp. 1252-1255]은 이성체의 메틸 3-(1-p-클로로벤질-5-메톡시-3-메틸인돌-2) 프로피오네이트의 제조를 기술하고 있다.

이. 로미오 등(E. Romeo et al.)의 논문 [" 2-Aryl-2-Indoleacetamides (FGIN-1): A New Class of Potent and Specific Ligands for the Mitochondrial DBI Receptor (MDR)" , The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 262, NO. 3, (pp.971-978)]은 포유 동물 중추 신경계에서 연구 응용성을 갖는 특정 2-아릴-3-인돌아세트아미드를 기술한다.

$sPLA_2$ 유도 질환에 대한 신규 화합물 및 치료를 개발하는 것이 바람직하다.

본 발명은 1H-인돌-3-아세트아미드로 알려진 화합물 부류의 인간 $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출을 저해하는 신규한 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 인간 $sPLA_2$ 저해제로서 효능 있고 선택적인 효용성을 갖는 신규한 1H-인돌-3-아세트아미드 화합물 부류에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 화합물을 사용하여 패혈증성 쇼크를 예방하고 치료하는 방법에 관한 것이다.

정의:

본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드는 하기에 특정하게 정의된 용어를 사용한다:

용어 " 알킬" 은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부분으로서, 달리 언급되지 않는한 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, s-부틸, n-펜틸, 및 n-헥실과 같은 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다.

용어 " 알케닐" 은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되어, 언급되는 범위의 탄소수를 갖고 비닐, 프로페닐, 크로토닐, 이소펜틸 및 각종 부테닐 이성체와 같은 그룹에 의해 대표되는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 그룹을 의미한다.

용어 " 할로" 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

용어 " 헤테로사이클릭 라디칼" 은 5 내지 14개의 환 원자를 가지고, 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 포화 또는 불포화, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릭 핵으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 아미다졸릴, 페닐이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 카바졸릴, 노르하마닐, 아자인돌릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 티아나프텐에닐, 디벤조티아페닐, 인다졸릴, 이미다조(1.2-A)피리디닐, 벤조트리아졸릴, 안트라닐릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 피리디닐, 디피리디닐, 페닐피리디닐, 벤질피리디닐, 피리미디날, 페닐피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사졸리닐이다.

용어 " 카보사이클릭 라디칼" 은 탄소 원자로만 이루어진 포화 또는 불포화 치환된 또는 비치환된 5원 내지 14원 유기 핵으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 전형적인 카보사이클릭 라디칼은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 나프틸, 노보나닐, 비사이클로헵타디에닐, 툴룰릴, 크실레닐, 비페닐, 인데닐, 아세나프티에닐 및 안트라세닐이다.

용어 " 비간섭 치환기" 는 인돌 핵 (이하 일반식 (I)에서 기술한 바와 같이)의 4, 5, 6 및/또는 7위치에 치환되기 적합한 라디칼(들) 및 상기 정의한 헤테로사이클릭 라디칼 및 카보사이클릭 라디칼에 치환되기 적합한 라디칼(들)을 지칭한다. 예시적 비간섭 라디 칼은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 알키닐, C_7 - C_{12} 아르알킬, C_7 - C_{12} 알크아릴, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_8 사이클로알케닐, 페닐, 톨릴, 크실레닐, 비페닐, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알케닐옥시, C_1 - C_6 알키닐옥시, C_2 - C_{12} 알콕시알킬, C_2 - C_{12} 알콕시알킬옥시, C_2 - C_{12} 알킬카보닐, C_2 - C_{12} 알킬카보닐아미노, C_2 - C_{12} 알콕시아미노, C_2 - C_{12} 알콕시아미노카보닐, C_2 - C_{12} 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬티오, C_2 - C_{12} 알킬티오카보닐, C_1 - C_6 알킬설피닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 할로알킬설포닐, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 하이드록시알킬, -C(O)O(C_1 - C_6 알킬), -$(CH_2)_n$-O-(C_1 - C_6 알킬), 벤질옥시, 페녹시, 페닐티오, (-CONHSO$_2$R), -CHO, 아미노, 아미디노, 브로모, 카바밀, 카복실, -$(CH_2)_n$-CO_2H, 클로로, 시아노, 시아노구아니디닐, 플루오로, 구아니디노, 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, 하이드록시, 하이드록시아미노, 요오도, 니트로, 포스포노, -SO_3H, 티오아세탈, 티오카보닐, 트리플루오로메틸, 및 C_1 - C_6 카보닐 (여기서, n은 1 내지 8이다).

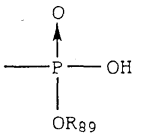
용어 " 아민" 은 1급, 2급 및 3급 아민을 포함한다.

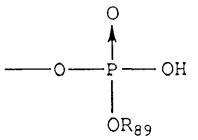
용어 " 하이드로카빌" 은 탄소 및 수소만을 함유하는 유기 그룹을 의미한다.

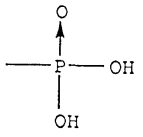
용어 " 산성 그룹" 은 수소 결합을 가능하게하는 적합한 결합 원자를 통하여 인돌 핵에 결합될 때의 유기 그룹을 의미한다. 예시적 산성 그룹은 하기와 같다;

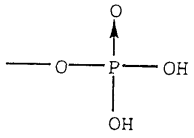
-5-테트라졸릴,

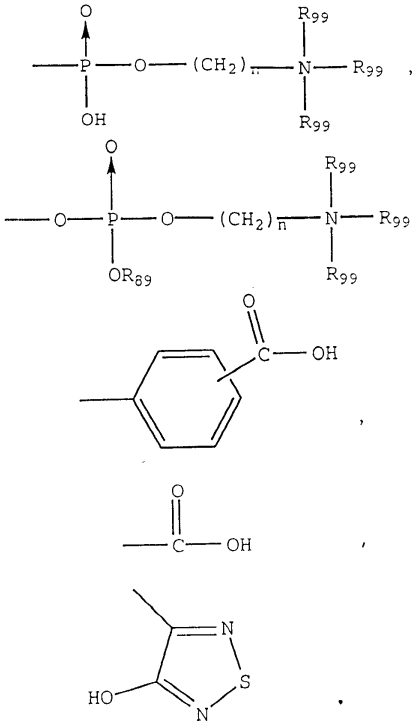
-SO_3H,


,


,


,


,



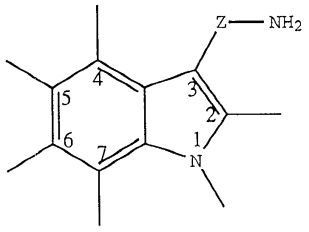
상기식들에서,

n은 1 내지 8이고;

R_{89} 는 금속 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고;

R_{99} 는 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이다.

인간 $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출의 저해에 유용한 본 발명의 화합물은 하기 일반식 (A)를 갖는 " 1H-인돌-3-아세트아미드" 로 부터 선택된다:

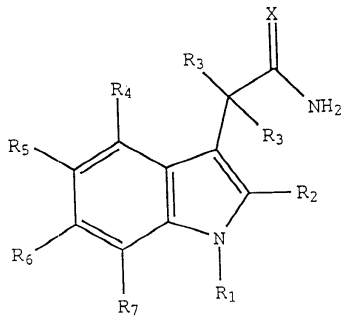


(A)

상기 식에서, Z는  또는 이고, 인돌릴 핵의 비치환된

위치는 수소 또는 비간섭 치환기로 독립적으로 만족된다. 일반식 (A)의 인돌 질소는 바람직하게는 -$(CH_2)_{1-8}$-(카보사이클릭 라디칼) 또는 -$(CH_2)_{1-8}$-(헤테로사이클릭 라디칼)로 치환되는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 바람직한 화합물의 부류는 인돌 질소에 아릴, 알킬, 할로알킬, 알케닐 또는 알키닐이 존재하고, 2-위치(인돌 질소에 인접하여)에 비교의 짧은 (3 탄소 원자 크기 이하) 그룹이 본재하는 것이다. 그러한 1H--인돌-3-아세트아미드는 일반식 (I)로 나타낸 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다;



(I)

상기식에서,

X는 산소 또는 황이고,

R_1은 하기 (i), (ii) 및 (iii) 그룹으로부터 선택되고,

(i) 그룹은 C_6-C_{20} 알킬, C_6-C_{20} 알케닐, C_6-C_{20} 알키닐,

C_6-C_{20} 할로알킬 또는 C_4-C_{12} 사이클로알킬이거나, 또는

(ii) 그룹은 아릴, 또는 할로, -CN, -CHO, -OH, 니트로, -SH, C_1-C_{10} 알킬티오, C_1-C_{10} 알콕실, C_1-C_{10} 알킬, 카복실, 아미노 또는 하이드록시아미노로 치환된 아릴이거나, 또는

(iii) 그룹은 -$(CH_2)_n$-(R_{80}) 또는 -(NH)-(R_{81}) (여기서, n은 1 내지 8 이고, R_{80}은 (i)에 열거된 그룹이고,

R_{81}은 (i) 그룹 또는 (ii) 그룹에 열거된 그룹중에서 선택된다)이고;

R_2는 수소, 할로, C_1-C_3 알킬, 에테닐, C_1-C_2 알킬티오,

C_1-C_2 알콕시, -CHO, 또는 -CN이고;

R_3는 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 메틸이고;

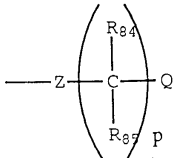
R_4, R_5, R_6 및 R_7은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬,

C_1-C_{10} 알케닐, C_1-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 아릴 또는 아르알킬이거나, 또는

R_4, R_5, R_6 및 R_7 중에서 임의의 두개의 인접한 하이드로카빌 그룹들이 그들이 결합한 탄소 원자 환과 결합하여 5원 또는 6원의 치환되거나 비치환된 카보사이클환을 형성하거나, 또는

C_1-C_{10} 할로알킬, C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 할로알콕시, C_4-C_8 사이클로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실, -SH, -CN, C_1-C_{10} 알킬 티오, 아릴티오, 티오아세탈, -C(O)O(C_1-C_{10} 알킬), 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, $-NH_2$, $-NO_2$, $NR_{82}R_{83}$ 또는 $-C(O)NR_{82}R_{83}$ (여기서, R_{82} 및 R_{83} 은 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 하이드록시알킬이거나, 또는 N 과 함께 5원 내지 8원 헤테로사이클 환을 형성한다)이거나, 또는

일반식



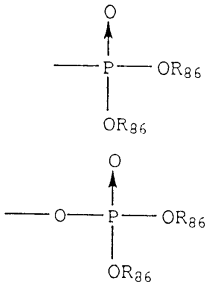
을 갖는 그룹이고:

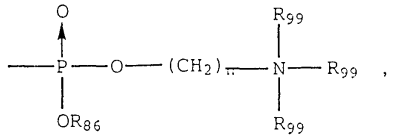
R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} , 및 R_{85} 가 함께 =O이고;

p는 1 내지 5이고;

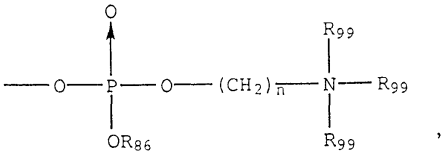
Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1-C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

Q는 $-CON(R_{82}R_{83})$, -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,

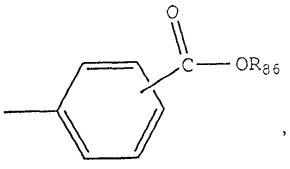




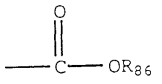
,



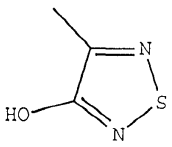
,



,



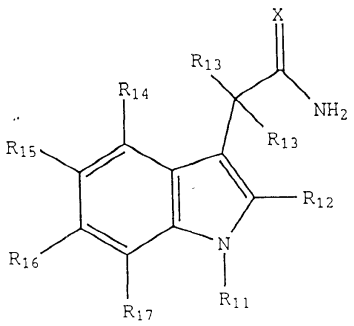
또는



이고,

R_{86} 은 수소, 금속 또는 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명에 따른 또 다른 부류의 인돌은 인돌 질소에 알킬, 아릴 또는 벤질 그룹 또는 그들의 유도체를 갖는것이다. 그러한 1H-인돌-3-아세트아미드는 일반식 (II)로 나타낸 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다;



(II)

상기식에서,

X는 산소 또는 황이고;

R_{11} 은 하기 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 그룹으로부터 선택되고

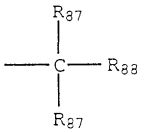
(i) 그룹은 C_6 - C_{20} 알킬, C_6 - C_{20} 알케닐, C_6 - C_{20} 알키닐,

C_6 - C_{20} 할로알킬 또는 C_4 - C_{12} 사이클로알킬이거나, 또는

(ii) 그룹은 아릴, 또는 할로, 니트로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 알킬티오, C_1 - C_{10} 알콕실, 카복실, 아미노 또는 하이드록시 아미노로 치환된 아릴이거나, 또는

(iii) 그룹은 $-(CH_2)_n-(R_{80})$ 또는 $-(NH)-(R_{81})$ (여기서, n은 1 내지 8 이고, R_{80} 은 (i)에 열거된 그룹이고, R_{81} 은 (i) 그룹 또는 (ii) 그룹에 열거된 그룹중에서 선택된다)이고,

(iv) 그룹은 일반식



의 그룹이고,

R_{87} 은 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_{88} 은 페닐, 나프틸, 인데닐 및 비치환되거나 할로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1 - C_{10} 알킬티오, C_1 - C_{10} 알콕실, 페닐, 니트로, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 할로알킬, 카복실, 아미노, 하이드록시 아미노로 치환된 비페닐, 또는 치한되거나 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_{12} 는 할로, C_1 - C_2 알킬티오, 또는 C_1 - C_2 알콕시이고;

R_{13} 은 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 메틸이고;

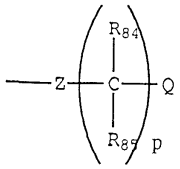
R_{14} , R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬,

C_1 - C_{10} 알케닐, C_1 - C_{10} 알키닐, C_3 - C_8 사이클로알킬, 아릴 또는 아르알킬이거나, 또는

R_{14} , R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 중에서 임의의 두개의 인접한 하이드로카빌 그룹들이 그들이 결합한 환의 탄소 원자와 결합하여 5원 또는 6원의 치환되거나 비치환된 카보사이클 환을 형성하거나, 또는

C_1 - C_{10} 할로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 할로알콕시, C_4 - C_8 사이클로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실, -SH, -CN, C_1 - C_{10} 알킬티오, 아릴티오, 티오아세탈, -C(O)O (C_1 - C_{10} 알킬), 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, $-NH_2$, $-NO_2$, NR_{82} R_{83} 또는 $-C(O)NR_{82}$ R_{83} (여기서, R_{82} 및 R_{83} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 하이드록실 알킬이거나, 또는 N과 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 환을 형성 한다)이거나, 또는

일반식



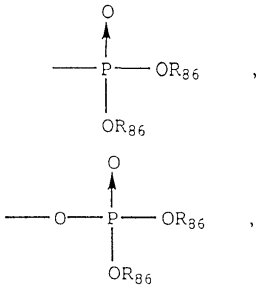
을 갖는 그룹이고:

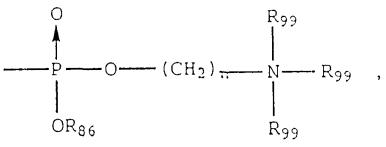
R_{84} , 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} , 및 R_{85} 가 함께 =O 이고,

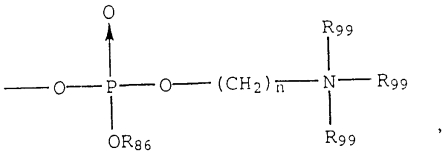
p는 1 내지 5이고,

Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1 - C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S- 이고;

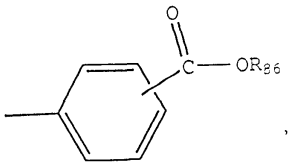
Q는 -CON(R_{82} R_{83}), -5-테트라졸릴, -SO_3H,



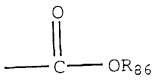




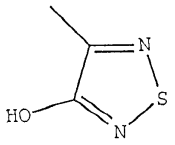
,



,



또는



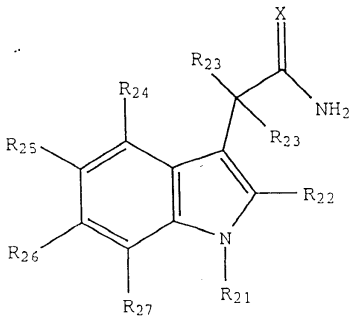
이고;

n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 바람직한 그룹은 두 개의 중요한 치환기를 가지는 것이다; 즉, (1) 4 또는 5 위치중 하나 또는 둘다에서의 산성 그룹, 및 (2) 인돌 질소에서의 벤질 또는 치환된 벤질 그룹. 그러한 1H-인돌-3-아세트아미드는 하기 일반식 (III)으로 나타낸 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.



(III)

상기식에서,

X는 산소 또는 황이고;

R_{21} 은 $-(CH_2)_n-(R_{80})$ 또는 $-(NH)-(R_{80})$ (여기서, n은 1 내지 8이고, R_{80} 은 아릴, 또는 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_1-C_{10} 할로알킬, C_4-C_{12} 사이클로알킬, C_1-C_{10} 하이드록시알킬, 카복실, 할로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1-C_{10} 알킬티오, C_1-C_{10} 알콕실, 카복실, 아미노, 또는 하이드록시아미노로 치환된 아릴이거나, 또는 치환되거나 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환이다)이고;

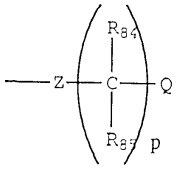
R_{22} 는 수소, 할로, C_1-C_3 알킬, 에테닐, 사이클로프로필,

C_1-C_2 알킬티오, C_1-C_2 알콕시, -CHO, -CN이고;

R_{23} 은 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 메틸이고;

R_{24} 및 R_{25} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시인

(a) 그룹 및 일반식



을 갖는 (b) 그룹으로

부터 선택되나,

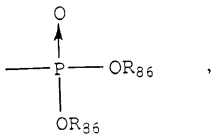
단, R_{24} 및 R_{25} 중 하나 이상은 (b) 그룹으로부터 선택되어야 하고,

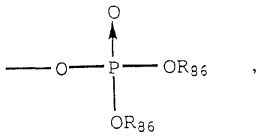
R_{84} 및 R_{85} 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 가 함께 =O이고;

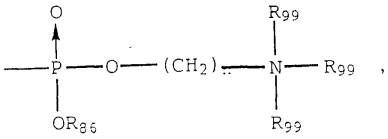
p는 1 내지 5이고,

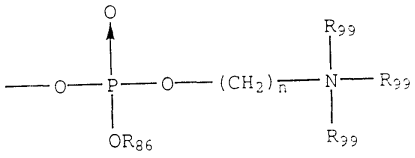
Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1-C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이고;

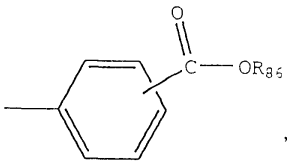
Q는 $-CON(R_{82}\ R_{83})$, -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,

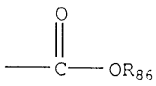

,

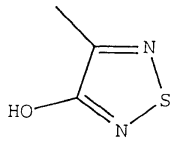

,


,


,


,


또는


이고,

n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

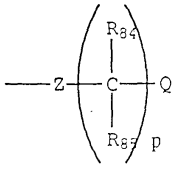
R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택되고:

R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 알케닐, C_1 - C_{10} 알키 닐, C_3 - C_8 사이클로알킬, 아릴 또는 아르알킬이거나, 또는

R_{26} 및 R_{27} 그룹중에서 임의의 두개의 인접한 하이드로카빌 그룹들이 그들이 결합한 탄소 원자 환과 결합하여 5원 또는 6원의 치환되거나 비치환된 카보사이클릭 환을 형성 하거나, 또는

C_1 - C_{10} 할로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 할로알콕시, C_4 - C_8 사이클로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실, -SH, -CN, C_1 - C_{10} 알킬티오, 아릴티오, 티오아세탈, -C(O)O(C_1 - C_{10} 알킬), 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NR_{82}R_{83}$ 또는 $-C(O)NR_{82}R_{83}$ (여기서, R_{82} 및 R_{83} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬 또는 C_1 - C_{10} 하이드록실알킬이거나, 또는 N과 함께 5원 내지 8원 헤테로사이클 환을 형성한다)이거나, 또는

일반식



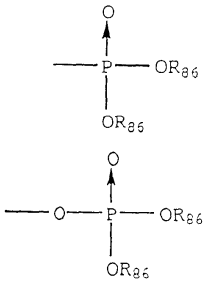
을 갖는 그룹이고;

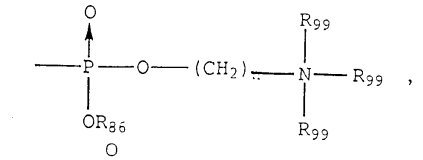
R_{84} ,및 R_{85} 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} , 및 R_{85} 가 함께 =O 이고;

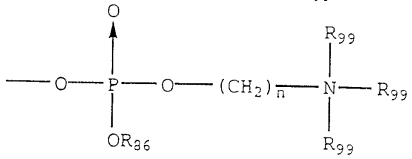
p는 1 내지 5이고;

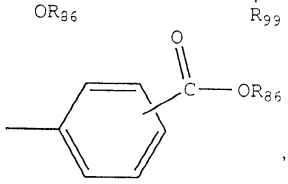
Z는 단일 결합, -O-, $-N(C_1$ - C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S- 이며;

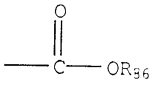
Q는 $-CON(R_{82}R_{83})$, -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,

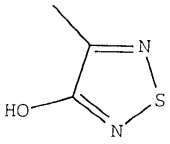



,


,


,


또는

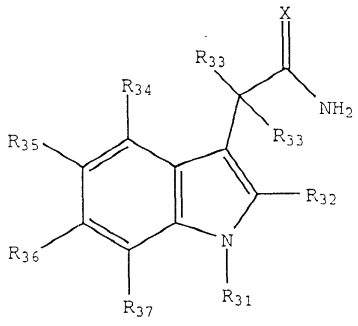

이고,

n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.

본 발명에 따른 또 다른 인돌의 부류는 두 개의 중요한 치환기를 가지는 것이다; 즉, (1) 4 또는 5 위치 (즉, 일반식 (IV)에서 R_{34} 및 R_{35} 로 기술된다)중 하나 또는 둘다에서의 산성 그룹 및 (2) 인돌 환의 2-위치 (일반식 (IV)의 R_{32})에서의 할로겐, 황 또는 산소 함유 작은 치환기, 그러한 1H-인돌-3-아세트아미드는 일반식 (IV)로 나타낸 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.


(IV)

상기식에서,

X는 산소 또는 황이고,

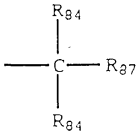
R_{31} 은 하기 (i), (ii) 및 (iii) 그룹으로부터 선택되고,

(i) 그룹은 C_6 - C_{20} 알킬, C_6 - C_{20} 알케닐, C_6 - C_{20} 알키닐,

C_6 - C_{20} 할로알킬 또는 C_4 - C_{12} 사이클로알킬이거나, 또는

(ii) 그룹은 아릴, 또는 할로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1 - C_{10} 알킬티오, C_1 - C_{10} 알콕실, 카복실, 아미노 또는 하이드록시아미노로 치환된 아릴 이거나, 또는

(iii) 그룹은 일반식



의 그룹이고,

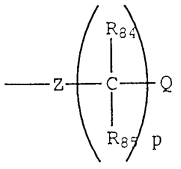
R_{84} 는 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_{87} 은 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 비치환되거나 할로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1 - C_{10} 알킬티오, C_1 - C_{10} 알콕시, 카복실, 아미노 및 하이드록시아미노로 치환된 비페닐, 또는 치환되거나 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_{32} 는 할로, C_1 - C_2 알킬티오 또는 C_1 - C_2 알콕시이고;

R_{33} 은 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 메틸이고;

R_{34} 및 R_{35} 는 각각 독립적으로 하기 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시인 (a) 그룹 및 일반식



을 갖는 (b) 그룹으로

부터 선택되나,

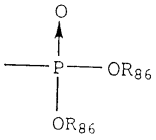
단, R_{34} 및 R_{35} 중 하나 이상은 (b) 그룹으로 부터 선택되어야 하고,

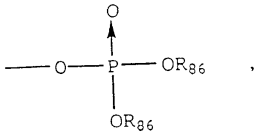
R_{84} 및 R_{85} 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 가 함께 =O이고;

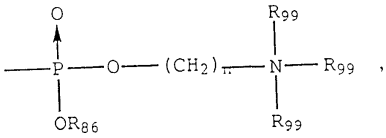
p는 1 내지 5이고,

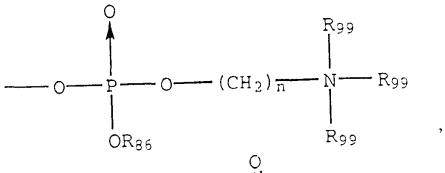
Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1-C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

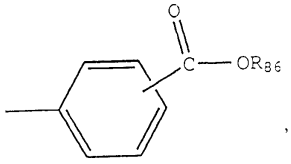
Q는 -CON(R_{82} R_{83}), -5-테트라졸릴, -SO_3H,

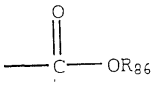


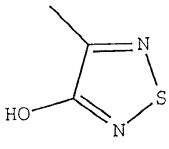

,


,


,


,


또는


이고:

n은 1 내지 8이고;

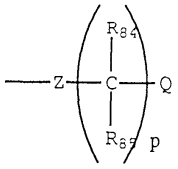
R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택되고;

R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, C_3 - C_8 사이클로알킬, 아릴 또는 아르알킬 이거나, 또는 R_{26} 및 R_{27} 그룹중에서 임의의 두개의 인접한 하이드로카빌 그룹들이 그들이 결합한 탄소 원자와 결합하여 5원 또는 6원의 치환되거나 비치환된 카보사이클 환을 형성하거나, 또는

C_1 - C_{10} 할로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 할로알콕시, C_4 - C_8 사이클로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실, -SH, -CN, C_1 - C_{10} 알킬티오, 아릴티오, 티오아세탈, -C(O)O(C_1 - C_{10} 알킬), 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, $-NH_2$, $-NO_2$, NR_{82} R_{83} 또는 $-C(O)NR_{82}$ R_{83} (여기서, R_{82} 및 R_{83} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 하이드록실 알킬이거나, 또는 N과 함께 5원 내지 8원 헤테로사이클 환을 형성한다)이거나, 또는

일반식



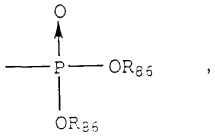
을 갖는 그룹이고,

R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} , 및 R_{85} 가 함께 =O이고;

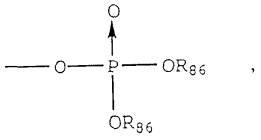
p는 1 내지 5이고;

Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1 - C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

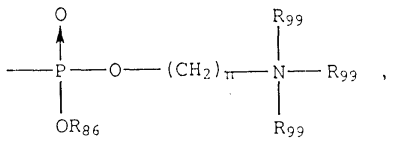
Q는 $-CON(R_{82}\ R_{83})$, -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,



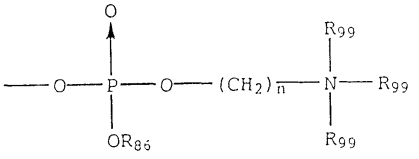
,

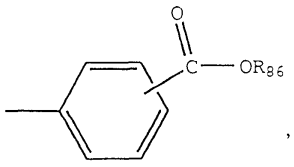


,

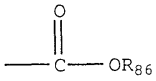


,

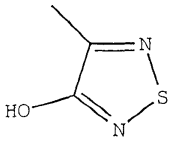




,



또는



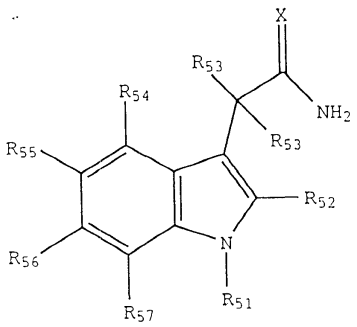
이고;

n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.

본 발명에 따른 인돌 화합물의 가장 바람직한 부류는 일반식(V)에서, X가 산소이고, 인돌환의 질소가 벤질 또는 비페닐 메틸 그룹으로 치환되고, 인돌 환의 2-위치(즉, 일반식 (V)의 R_{52})가 할로, 메틸티오, 또는 C_1 - C_3 알킬로 치환된 것이다. 그러한 1H-인돌-3-아세트아미드는 하기 일반식 (V)로 나타낸 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

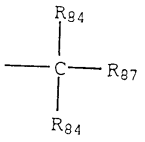


(V)

상기식에서,

X는 산소이고;

R_{51} 은 하기 일반식



의 그룹이고

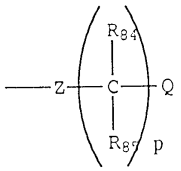
R_{84} 는 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬이고,

R_{87} 은 - $(CH_2)_m$ - (페닐) 또는 $(CH_2)_m$ - (비페닐)(여기서, m은 0 내지 2 이고, 페닐 또는 비페닐 라디칼은 비치환되거나 할로, - CN, - CHO, - OH, 니트로, 페닐, - SH, C_1 - C_{10} 알킬티오, C_1 - C_{10} 알킬, C_1 - C_{10} 알콕실, 카복실, 아미노 및 하이드록시아미노로 치환되거나 또는 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환이다)이고;

R_{52} 는 할로, 메틸티오, 사이클로프로필, 또는 C_1 - C_3 알킬이고:

R_{53} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로이고:

R_{54} 및 R_{55} 는 각각 독립적으로 수소인 (a) 그룹 및 일반식



을 갖는 (b) 그룹으로

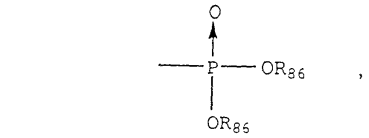
부터 선택되나,

단, R_{54} 및 R_{55} 중 하나 이상은 (b)로 부터 선택되어야 하고, R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 는 함께 =O이고:

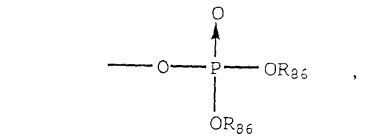
p는 1 내지 5이고,

Z는 단일 결합, - O - , - N(C_1 - C_{10} 알킬) - , - NH - 또는 - S - 이며;

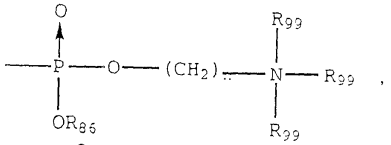
Q는 - 5 - 테트라졸릴, - SO_3H,



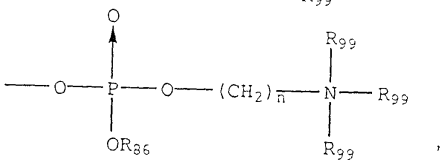
,



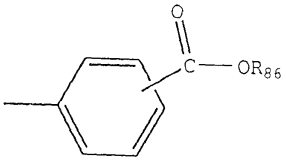
,



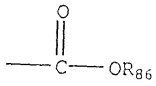
,



,



또는



이고,

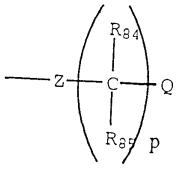
n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 또는 C_1 - C_{10} 알릴로부터 독립적으로 선택되고:

R_{99} 는 수소 또는 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택되고;

R_{56} 및 R_{57} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 아릴, 아르알킬, C_1 - C_{10} 할로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 할로알콕시페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실 또는

일반식



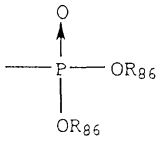
을 갖는 그룹이고.

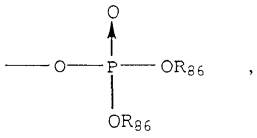
R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 는 함께 =O이고 ;

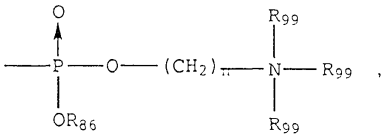
p는 1 내지 5 이고,

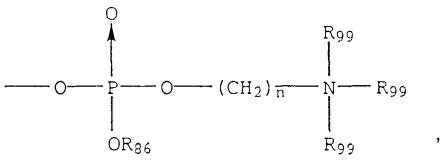
Z는 결합 -O-, -N(C_1 - C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S- 이며;

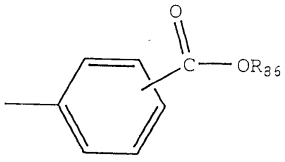
Q는 -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,

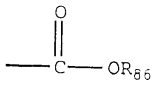



,


,


,


또는


이고;

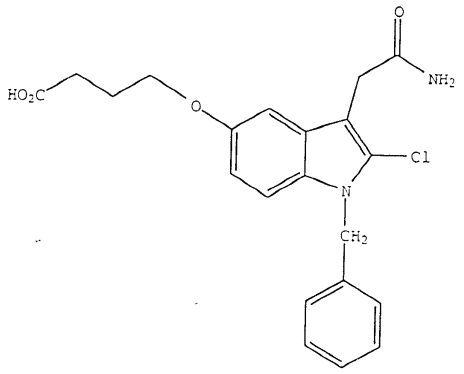
n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고:

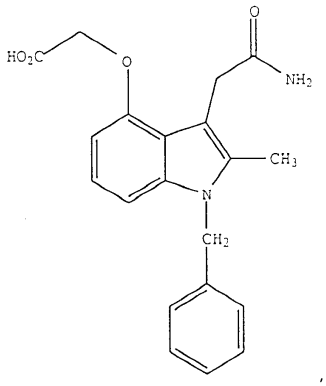
R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.

본 발명에 유용한 신규 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 하기에 예시하였다:

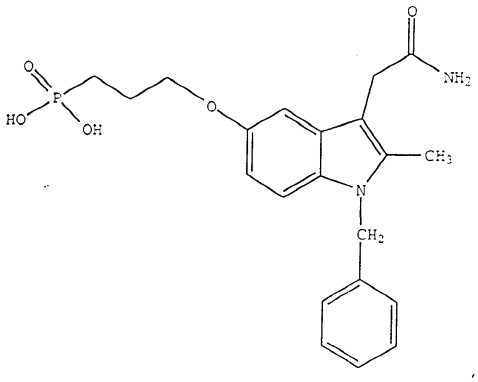
하기 구조식 의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



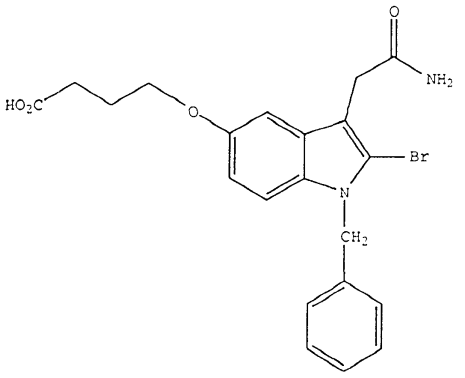
하기 구조식 의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-1-인돌-4-일]옥시]아세트산 화합물:



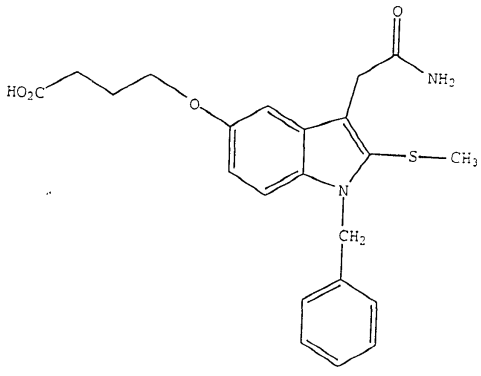
하기 구조식 의 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



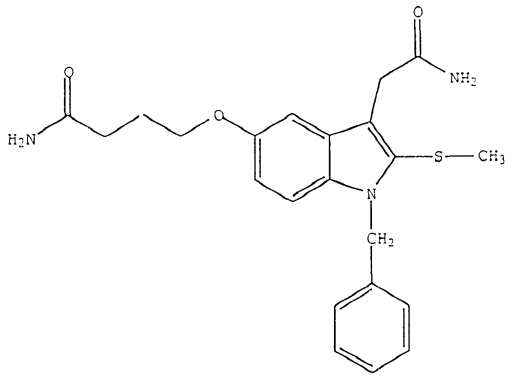
하기 구조식의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



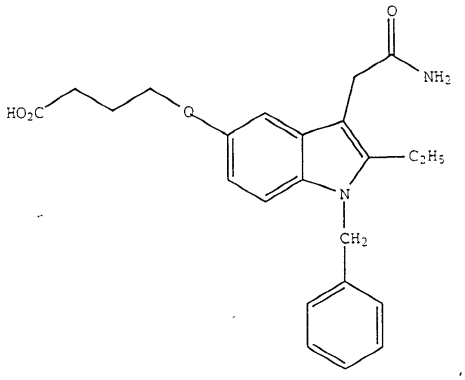
하기 구조식의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



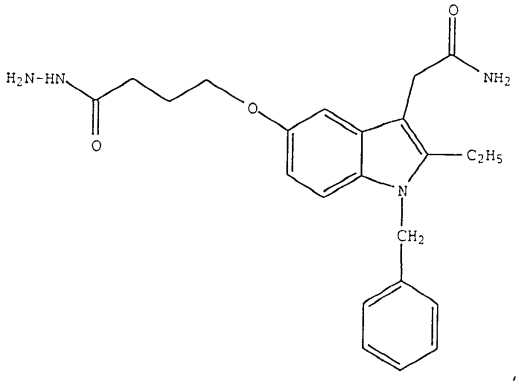
하기 구조식의 5-(4-아미노-4-옥소부톡시)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 화합물:



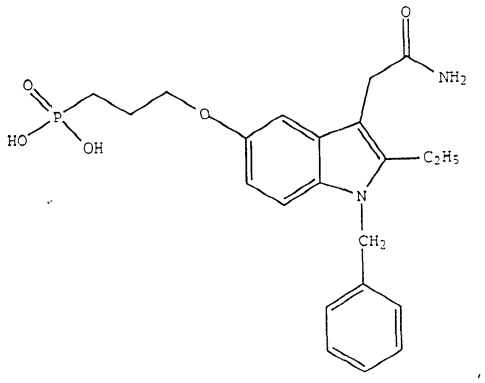
하기 구조식의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



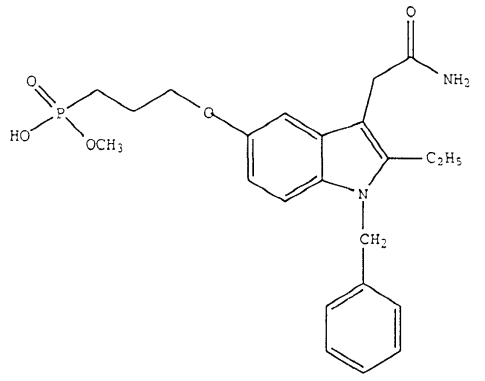
하기 구조식의 2-에틸-5-(4-하이드라지노-4-옥소부톡시)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 화합물:



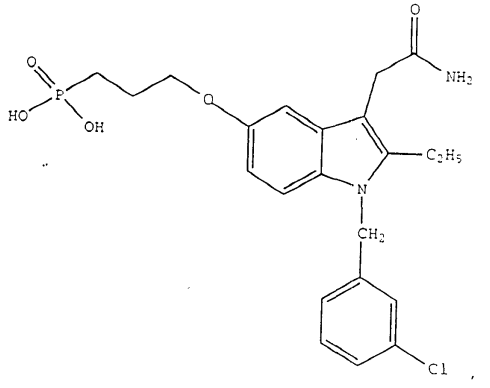
하기 구조식의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H- 인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



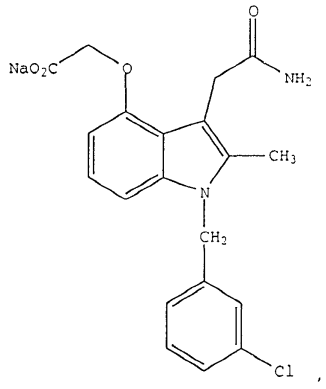
하기 구조식의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르 화합물:



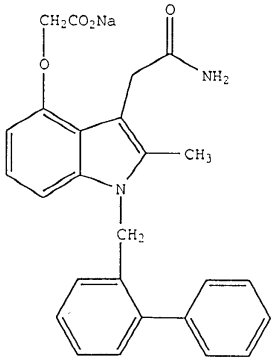
하기 구조식의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



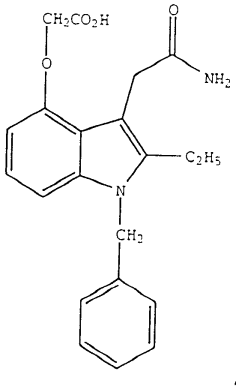
하기 구조식의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]메틸]아세트산 나트륨 염 화합물:



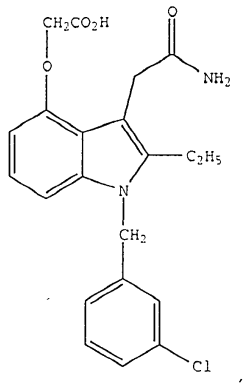
하기 구조식의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 나트륨염 화합물:



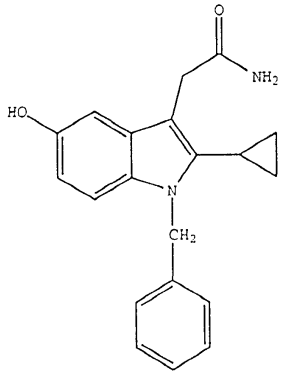
하기 구조식의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 화합물:



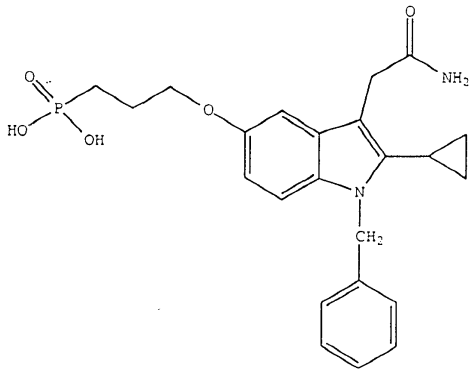
하기 구조식의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 화합물:



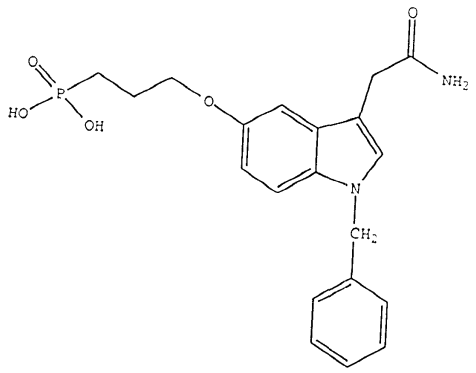
하기 구조식의 2-사이클로프로필-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 화합물:



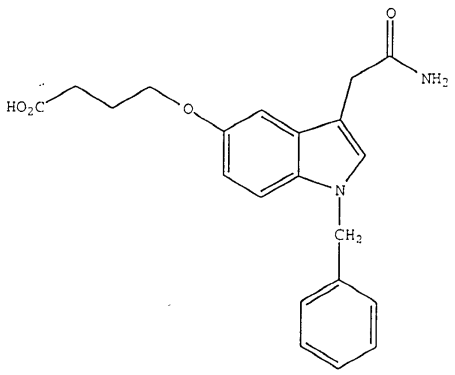
하기 구조식의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



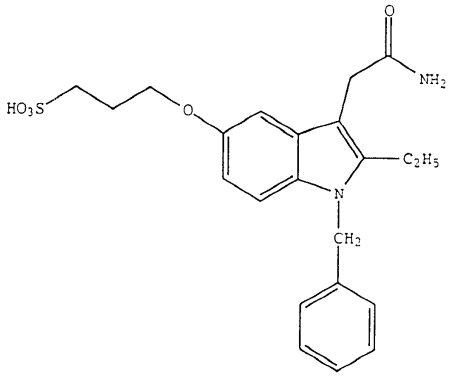
하기 구조식의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



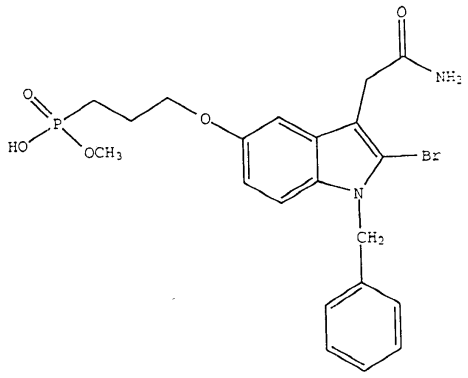
하기 구조식의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



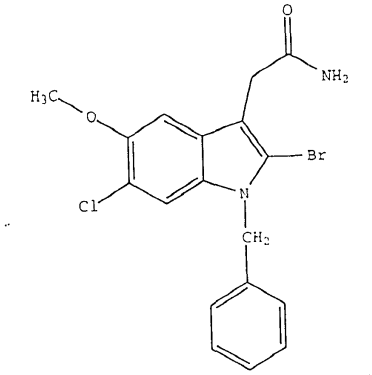
하기 구조식의 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]설폰산 화합물:



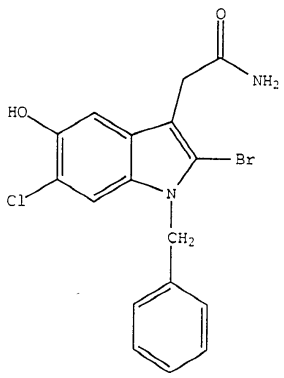
하기 구조식의 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르 화합물:



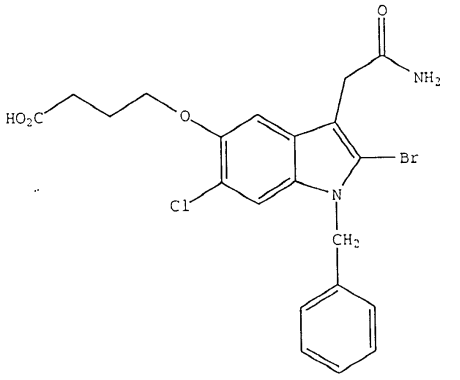
하기 구조식의 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 화합물:



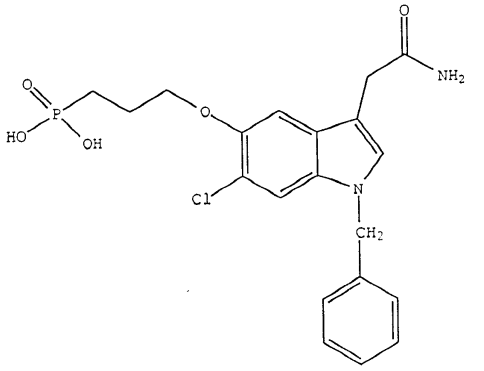
하기 구조식의 2-브로모-6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 화합물:



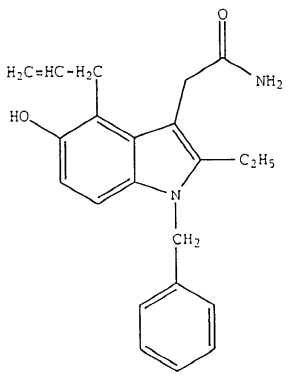
하기 구조식의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부타노산 화합물:



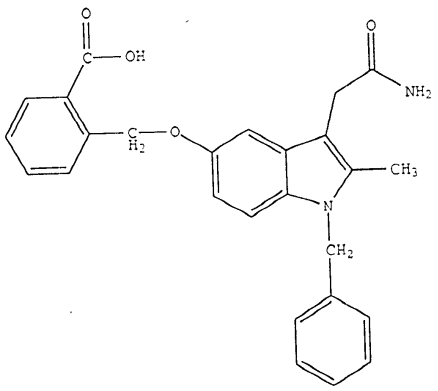
하기 구조식의 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 화합물:



하기 구조식의 4-알릴-2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-아세트아미드 화합물:



하기 구조식의 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 화합물.



상기 일반식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI)의 1H-인돌-3-아세트아미드의 염 및 상기 명명된 특정 화합물은 본 발명의 추가의 실시 태양이다. 본 발명의 화합물들이 산성 또는 염기성 작용기를 갖는 경우에는, 보다 수용성이고 모 화합물보다 생리학적으로 적합한 다양한 염을 형성할 수 있다. 대표적인 약학적으로 허용가능한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속 염을 포함하지만 이에 제한하지는 않는다. 염은 방출산으로부터, 산 용액을 염기로 처리하거나 또는 산을 이온 교환 수지에 노출시켜 편리하게 제조한다.

약학적으로 허용가능한 염의 정의에 포함되는 염은 본 발명의 화합물과 염을 형성할 수 있는 충분한 염기도를 갖는, 질소를 포함하는 염기 (예: 글루코사민, 모르폴린, 콜린 또는 디에틸아민)로부터 유도된 예를들어, 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온과 같은 비교적 무독성의 본 발명 화합물의 무기 및 유기 염기 부가염이다 (에스, 엠. 베르제 등 (S. M. Berge et al.)의 문헌 [" Pharmaceutical Salts" , J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)] 참조). 더우기, 본 발명의 화합물의 염기 그룹(들)은 적합한 유기 또는 무기산과 함께 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 2탄산염, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 캠실레이트, 탄산, 클로라이드, 클라벌러네이트, 시트레이트, 클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 플루오라이드, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르스아닐레이트, 헥실레소시네이트, 브로마이드, 클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소시아네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 냅실레이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로메탄 설포네이트 및 발레레이트와 같은 염을 형성한다.

본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서, 광학적으로 활성인 형태로 존재할 수 있다. 마찬가지로, 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 그룹을 함유할 경우에는 상기 화합물의 시스-및 트랜스-이성체가 존재한다. 라세미 혼합물 뿐아니라 시스- 및 트랜스- 이성체를 포함한 R- 및 S- 이성체 및 그들의 혼합물은 -본 발명에서 고려된다. 추가의 비대칭 탄소 원자가 알킬 그룹과 같은 치환 그룹에 존재할 수 있다. 모든 상기 이성체 뿐아니라 그들의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 만일 특정 입체 이성체가 바람직하다면, 비대칭 중심을 함유하고 이미 분할된 출발 물질의 입체선택성 반응을 사용하는 당해 분야에 공지된 방법에 의해서, 또는 택일적으로, 입체이성체의 혼합물을 생성하고,

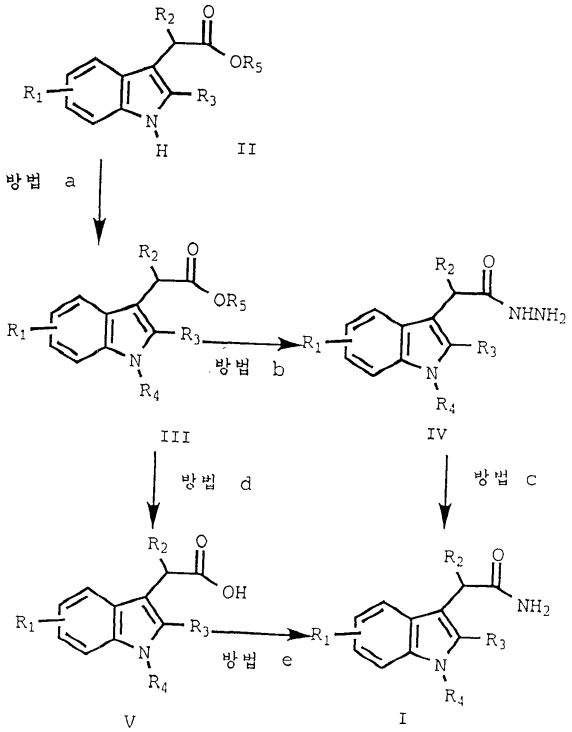
공지된 방법에 의해 이어서 분할하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

전구약물은 화학적으로 또는 신진대사적으로 절단 가능한 그룹을 가지고 가용매분해에 의해서 또는 생리적 조건하에서 생체내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물이 되는 본 발명의 화합물의 유도체이다. 본 발명 화합물의 유도체는 그들의 산 및 염기 유도체형 둘다에서 활성을 갖지만, 산 유도체형이 종종 용해도의 잇점, 조직 적합성, 또는 포유동물 조직체 내에서의 지연되는 방출을 제공한다 [H. 분트가르트. (Bundgard, H.)의 문헌 (" Design of prodrugs" , pp. 7=9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). 전구약물은 예를들어, 모 산 화합물을 적합한 알콜과 반응시켜 제조된 에스테르, 또는, 모 산 화합물을 적합한 아민과 반응시켜 제조된 아미드와 같은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 산 유도체를 포함한다. 본 발명의 화합물에 연결된 산성 그룹으로부터 유도된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르가 바람직한 전구약물이다. 어떤 경우에는, (아실옥시) 알킬 에스테르 또는 ((알콕시카보닐)옥시)알킬 에스테르와 같은 이중 에스테르 형 전구 약물을 제조하는 것이 바람직하다.

합성 방법

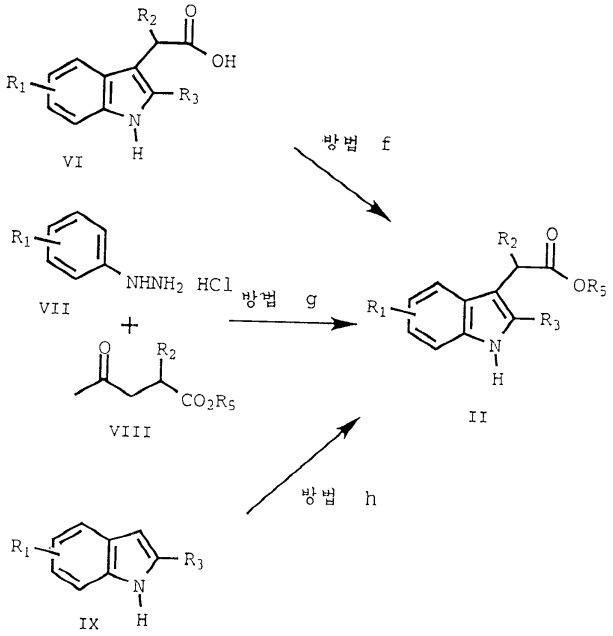
구조식 (I)의 1H-인돌-3-아세트아미드의 합성은 공지된 방법에 의해 달성된다. 본 발명 화합물의 합성에 유용한 방법은 하기 반응 도식에 개략되어 있다.

도식 1.



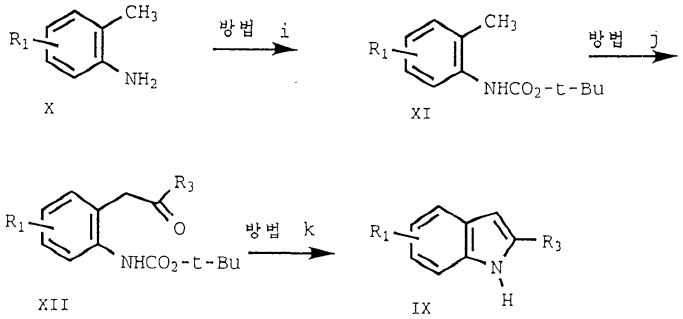
첫째 도식에서, 1H-인돌-3-아세트산 에스테르, II,는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매중에서, 염기 존재하에, 알킬 할라이드 또는 아릴알킬 할라이드 아미드에 의해 용이하게 알킬화시켜(방법 a) 중간체인 1-알킬-1H-인돌-3-아세트산 에스테르, III을 수득할 수 있다. 칼륨 t-부톡사이드 및 수소화 나트륨이 유용하다. 상기 인돌 II을 염기와 반응시켜 먼저 II의 염을 형성하고, 이어서, 알킬화제를 부가하는것이 방출하다. 상기 1H-인돌-3-아세트상 에스테르 III를 에탄올중의 하이드라진 또는 하이드라진 수화물과 반응시켜 (방법 b) 목적 1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드, IV를 수득한다. IV를 형성하는 상기 축합은 1 내지 24시간의 기간동안 용매의 환류 온도에서 수행한다. 상기 아세트산 하이드라지드 IV는 에탄올중의 레이니 니켈 (Raney Nickel)과 함께 가열하여 수소화시켜서 (방법 c) 아세트아미드 I를 수득한다. 중간체 아세트산 에스테르 III는 먼저 가수분해하여 아세트산 유도체 V가 되고 (방법 d), 알킬 클로포메이트, 이어서 무소 암모니아와 반응시켜 아미드 I를 수득한다(방법 e).

도식 2.



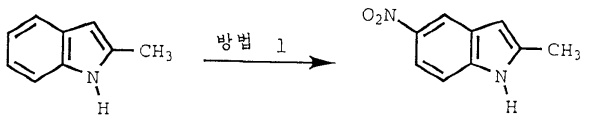
중간체 1H-인돌-3-아세트산 에스테르, II는 도식 2에 예시된 몇몇 합성 경로로부터 수득할 수 있다 1H-인돌-3-아세트산, VI은 메탄올과 같은 알콜중에서, 황산과 같은 강산의 존재하에, 용이하게 에스테르화시켜 (방법 f) II를 수득한다. 치환된 헤닐하이드라진, VII은 공지된 피셔-인돌 합성 (Fisher-indole synthesis)에 의해 레불린산 유도체, VIII와 반응시켜 (방법 g) 직접적으로 인돌 II을 수득할 수 있다 [비. 칼린 및 이. 이. 피셔 (B. Carlin and E. E. Fisher)의 논문 (J. Am, Chem, Soc., 1948, 70, 3421) 참조]. 용매로서 에탄올을 사용하고 환류온도에서, 산 촉매로 염화수소를 사용하는 것이 일반적이다. 3-위치에 치환되지않은 인돌 IX은 먼저 IX의 아연 염을 형성하고 상기 염을 알킬 2-브로모알카노에이트와 반응시켜 [요시히꼬 이토, 히데아끼 사토, 마사히로 무라카미 (Yoshihiko Ito, Hideaki Sato, Masahiro Murakami)의 논문 (J. Org. Chem., 1991, 56, 4864-4867) 참조] (방법 h) II를 수득한다. IX의 아연 염은 인돌 IX를 용매로서 테트라하이드로푸란을 사용하여 n-부틸 리튬과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응의 용

매는, 일반적으로, 아연 염 형성 후에 에테르 및 THF 용매를 감압하에 제거하고 톨루엔을 첨가하여 톨루엔으로 바뀐다. 또 다른 치환된 유도체 IX을 위해서는 도식 3의 반응[로빈 디. 클라크, 조셉 엠. 무쵸브스키, 로렌스 이. 피셔, 리 에이. 플리핀, 데이빗 비. 렙크, 미셸 쇼세 (Robin D. Clark, Joseph M. Muchowski, Lawrence E. Fisher, Lee A. Flippin, David B. Repke, Michel Souchet)의 문헌 (Sysnthesis, 1991, 871-878) 참조]을 사용한다.



o-메틸아닐린 X는 THF 중에서 환류온도에서 디-t-부틸 디카보네이트와 반응시켜 (방법 i) N-t-부톡시카보닐아닐린 XI를 수득한다. XI의 2가 음이온은 THF 2몰량의 s-부틸 리튬과 반응시켜 형성하고, 동물량의 N-메톡시-N-메틸 알칸산 아미드와 반응시켜 (방법 j) 아릴 케톤 XII을 수득한다. 상기 케톤을 트리플루오로아세트산과 반응시키면 (방법 k) 둘다 환화되고 질소상에서 탈보호되어 인돌 IX를 수득한다. 5-의치가 느트로로 치환된 IX형의 인돌은 [웨일랜드 이. 놀랜드, 로웰 알. 스미쓰, 및 도날드 씨. 존슨의 논문 (J. Org. Chem., 1963, 28, 2262-2266) 참조] 황산에 먼저 용해시킨 적절한 인돌에 질산 나트륨을 가하여 수득한다 (방법 1).

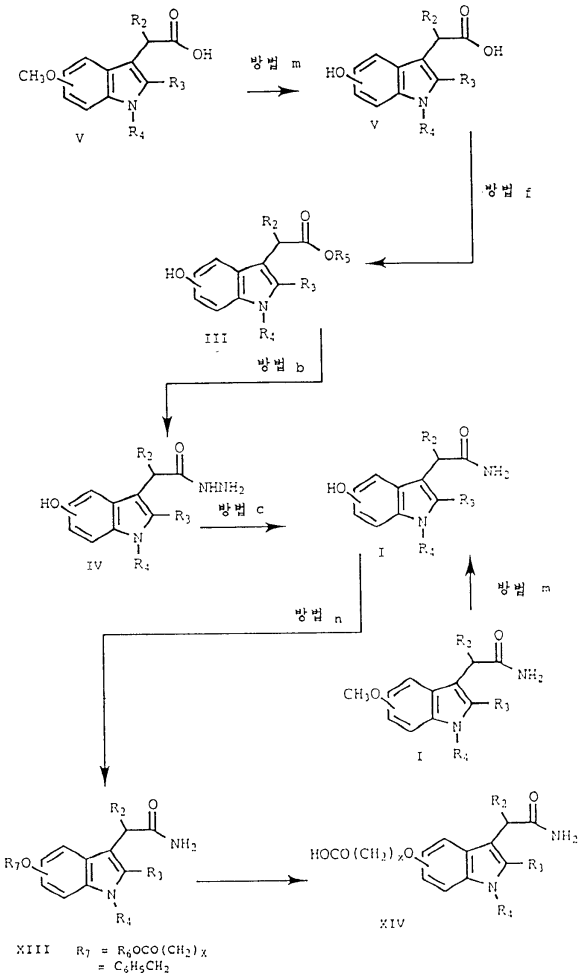
도식 4.



R_1 치환기가 5-하이드록시 또는 메톡시가 아닌 알콕시일 경우의 I의 유도체를 수득하기 위해서는 도식 5에 기술된 방법을 사용한다. 5-메톡시 인돌-3-아세트산은 BBr_3 [총-잉 센 및 찰스 에이. 윈터(Tsung-Ying and Charles A. Winter)의 논문 (Adv. Drug Res., 1977, 12 176) 참조]과 반응시켜 5-하이드록시 인돌 V을 수득하고, 이를 상기 기술한 방법에 의해 R_1이 하이드록시인 I로 제조한다. R_1이 4- 또는 5- 또는 6-메톡시인 1H-인돌-3-아세트아미드는 방법 m에 의해 I (R_1=하이드록시)로 직접 탈메틸화할 수 있다. 상기 화합물은 이어서 알킬화시켜 구조 XIII의 화합물을 수득할 수 있다. 알킬 아크릴레이트가 사용될 경우에는 x가 2인 XIII의 유도체를 수득한다. 브로모 아세테이트 및 4-브로모-부티레이트는 각각 x가 1 및 3인 구조식 XIII의 에스테르를 수득한다.

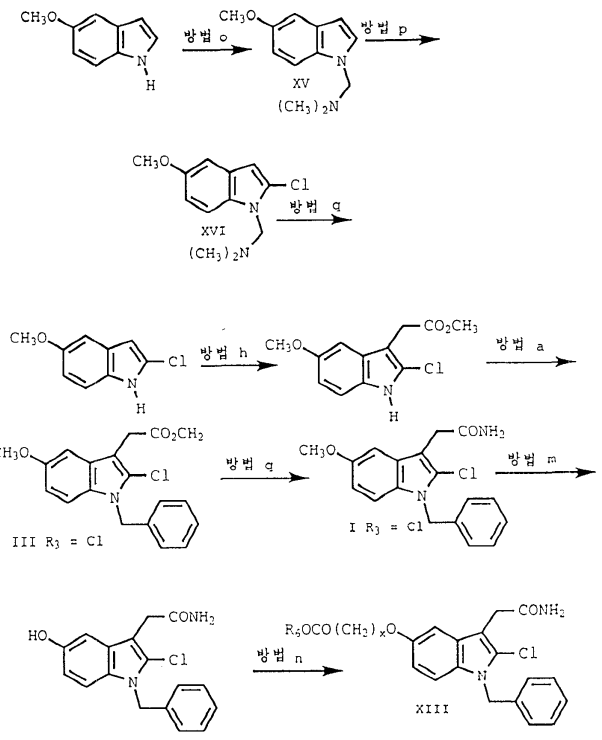
벤질 할라이드의 사용은 페닐메틸 유도체를 수득한다. R_7이 에스테르 그룹을 함유하는 모든 화합물은 그들의 카복실산 등가물인 XIV로 전환될 수 있다.

도식 5.

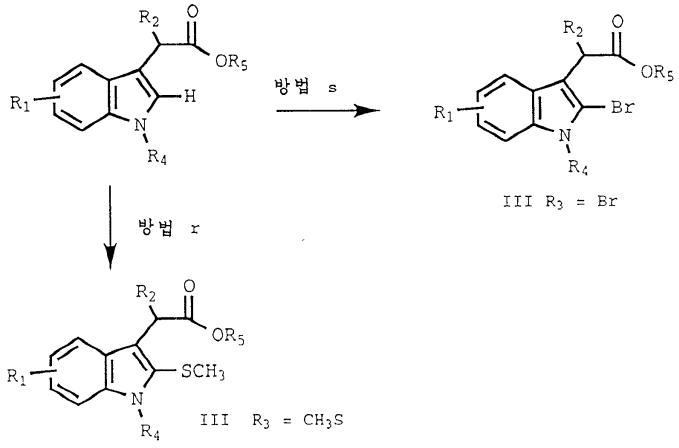


2-클로로-1H-인돌-3-아세트아미드는 도식 6에 개략된 반응에 의해 가장 잘 제조될 수 있다. XV상의 1-디메틸아미노 치환기는 s-부틸 리튬에 의해 2-위치에 직접 리튬화하는데 사용된다. 벤젠 설포닐 클로라이드와의 반응은 XVI를 수득하고, 수성 HCl과의 반응은 디메틸아미노 그룹을 잃고 2-클로로-5-메톡시-1H-인돌을 수득한다. 상기 기술한 방법을 사용한 상기 인돌의 반응은 2-클로로 에스테르 III를 수득한다. 상기 에스테르는 시약 $(CH_3)_2AlNH_2$을 사용하여 (방법 q) 2-클로로 아미드 I로 전환된다. 상기는 O-디메틸화될 수 있고, 도식 5에 기술한 바와 같이 재알킬화 페놀성 중간체는 R_3이 클로로인 구조 XIII의 화합물을 수득할 수 있다.

도식 6.

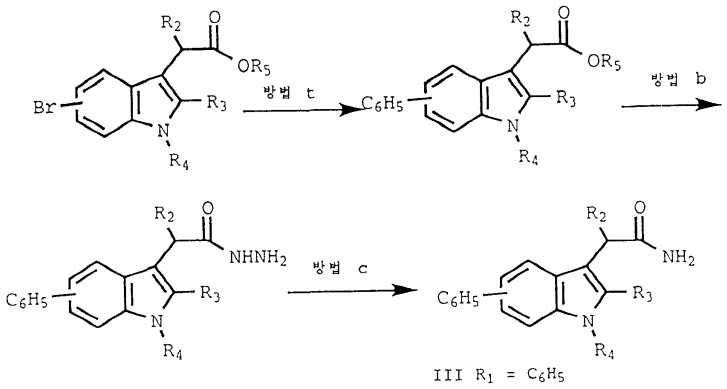


R_3가 브로모인 중간체 1H-인돌-3-아세트산 에스테르, III는 R_3가 수소인 상기 에스테르, III를 N-브로모숙신이미드와 반응시켜 (방법 S)제조한다. 유사한 방식으로, 메탄설페닐 클로라이드는 3-메틸티오인돌, III ($R_3 = CH_3S$)을 수득한다.

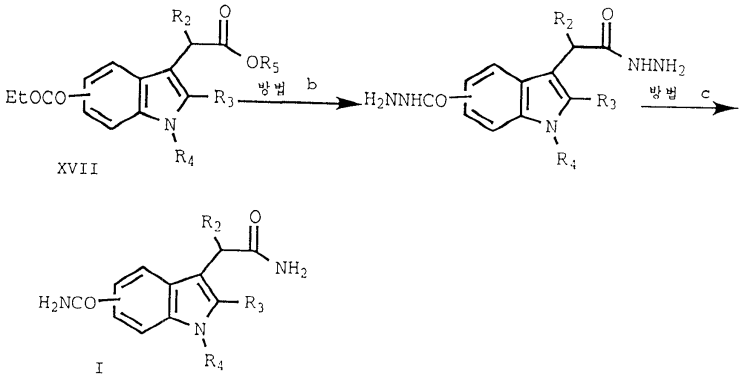


R_1이 페닐인 구조 I의 화합물은 R_1가 Br인 중간체의 페닐화 (엔. 미야우라, 티. 야막, 에이. 수적 (N. Miyaura, T. Yamag, A. Suzuk)의 논문 (Synth. Commun., 1981, 11, p.513-519) 참조]에 의해 제조된다(방법 t). 상기 페닐화는 임의의 적합한 브로모 치환된 중간체 상에서 수행된다.

도식 7.



R_1이 아미노카보닐 그룹인 1H-인돌-3-아세트아미드 I는 하기 기술된 방법에 의하여 최종 디아미드, I로 전환되는 적합한 디에스테르, XVII를 통하여 제조될 수 있다.

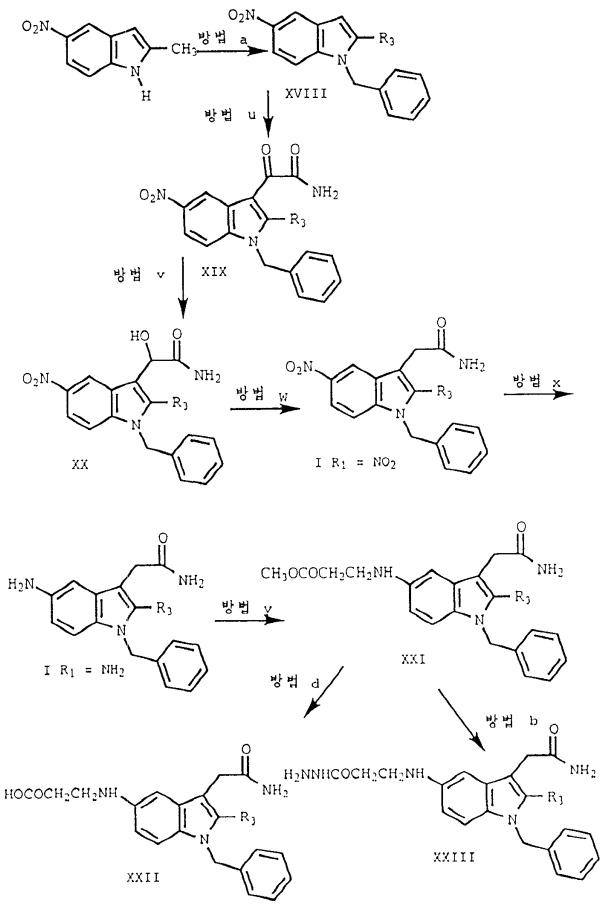


R_1치환기가 질소를 함유하는 아미드 I 뿐만 아니라, XXI, XXII와 같이 아미노 그룹상의 치환이 에스테르 또는 카복실산을 함유하는 화합물은 도식 8에 개략된 방법에 의해 제조한다. 2-메틸-5-니트로-1H-인돌을 먼저 벤질화시켜 N-치환된 유도체 XVIII을 수득한다. 상기 인돌을 옥살릴 클로라이드와 반응시키고 (방법 u), 기체 암모니아를 첨가하여 옥살아미드 XIX를 수득한다. 상기 화합물의 단계적 환원을 수행한다. 글리콜산 아미드, XX는 XVIII를 $NaBH_4$와 반응시켜 (방법 v) 수득한다. 상기 중간체를 트리플루오로아세트산 중의 트리에틸실란으로 환원시켜 (방법 w)아세트아미드, I ($R_1 = O_2N$)를 수득한다. 상기 니트로 작용기는 촉매를 사용하여 (방법 x) 5-아미노 아미드 (I, $R_1 = NH_2$)를 수득한다.

상기 아미노 중간체를 메틸 아크릴레이트와 반응시켜 에스테르 아미드 XXI를 수득한다 (상기 반응에서, 몇몇 N,N-2 치환 유도체도 또한 수득한다). 상기 에스테르는 수산화 나트륨과 가수분해되어 카복실산 아미드, XXII가 된다. 동일한 에스테르 중간체, XXI는 하이드라진과 반응시켜 하이드라지노카보닐 유도체, XXIII를 수득한다.

6-메톡시-2-메틸-1H-인돌은 도식 8의 처음의 4 단계에 개략된 반응 순서에 의해서 6-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드로 전환된다.

도식 8.



하기에 기술된 본 발명의 실시예는 예시만을 목적으로 하여 제공된 것이다. 그들은 당해 분야의 숙련가에게 명백한 특허 청구 범위의 범주내의 다수의 실시 태양내로 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아니다.

실시예

실시예 1

2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. N-t-부톡시카보닐-2,5-디메틸아닐린.

테트라하이드로푸란 200 ml 중의 2,5-디메틸아닐린 (24.2 g, 0.2 mol) 및 디-t-부틸 디카보네이트의 용액을 환류되도록 서서히 가열하여 2 시간 동안 환류를 유지하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔사를 EtOAc에 용해시켰다. 상기 EtOAc 용액을 1N 시트르산 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 헥산에서 결정화시켜 N-t-부톡시카보닐-2,5-디메틸아닐린 24.0 g (54% 수율)을 수득하였다.

융점 : 103-104℃

$C_{13}H_{19}NO_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.56: H, 8.65: N, 6.32.

실측치 : C, 70.28; H, 8.51: N, 6.60.

B. 2,6-디메틸-1H-인돌.

THF 150 ml 중의 N-t-부톡시카보닐-4-에톡시-2-메틸아닐린 11.05 g (0.05 mol)의 용액에 드라이 아이스-에탄올 액조를 가지고 온도를 -40 ℃ 이하로 유지하면서 1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산(81.0 ml, 0.105 mol) 용액을 서서히 가하였다. 0.25 시간후, 동부피의 THF 중의 N-메톡시-N-메틸아세트아미드 7.21 g (0.07 mol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 냉각조를 제거하고 1 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 에테르 500 ml와 1N HCl 500 ml의 혼합물중에 부었다. 상기 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후에는 정제되지 않은 1-(2-t-부록시카보닐아미노-4-메틸페닐)-2-프로파논 12.5 g이 남았다. CH_2Cl_2 250 ml 중의 상기 물질 및 트리플루오로 아세트산 15 g을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물, 포화 Na_2CO_3로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매 제거후, 상기 생성물을 톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 2,6-디메틸-1H-인돌 3.2 g (44% 수율)을 수득하였다.

융점 : 74-76℃

$C_{10}H_{11}N$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 82.72; H, 7.64; N, 9.65.

실측치 : C, 82,47; H, 7.34; N, 9.92.

C. 2,6-디메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

THF 50 ml 중의 2,6-디메틸-1H-인돌 2.9 g (0.02 mol)의 냉각된 용액에 얼음-에탄올 액조를 가지고 온도를 10 ℃ 이하로 유지하면서 헥산 중의 1.6M n-부틸 리튬 12.5 ml (0.02 mol) 용액을 가하였다. 0.25 시간후, 에테르 중의 $ZnCl_2$ 1M 용액 20.0 ml (0.0277 mol)를 가하였다. 냉각조를 제거하고 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서, 감압하에 왁스로 농축하여 톨루엔 40 ml중에 용해시켰다. 상기 용액에 메틸 2-브로모아세테이트 1.89 ml (0.02 mol)을 가하고, 24 시간 동안 교반하고, 1N HCl 100 ml와 EtOAc 100 ml에 부었다. 상기 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 10% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 오일인 2,6-디메틸-1H-인돌-아세트산 메틸 에스테르 3.17 g (73%)을 수득하였다.

$C_{13}H_{15}NO_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45.

실측치 : C, 71.61; H, 6.95; N, 6.30.

D. 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

DMF 25 ㎖ 중의 2,6-디메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 1.89 g (0.0087 mol)에 칼륨 t-부톡사이드 (0.975 g, 0.0087 mol)를 가하고, 상기 혼합물을 0.25 시간 동안 교반하고, 벤질 클로라이드 1.0 ㎖를 가하고 상기 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 물로 희석한 후 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물로 4 회 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 오일인 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-아세트산 메틸 에스테르 1.76 g (66%)을 수득하였다.

$C_{20}H_{20}NO_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 78.15; H, 6.89; N, 4.56.

실측치 : C, 78.18; H, 7.10, N, 4.53.

E. 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산

MeOH 50 ㎖ 중의 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 1.7 g (0.0055 mol)와 5N NaOH 2 ㎖의 용액을 3 시간 동안 가열 환류시키고, 물로 희석하고 5N HCl용액으로 산성화한다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고 EtOAc용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 톨루엔에서 결정화시켜 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 0.85 g (58% 수율)을 수득하였다.

융점 179-180 ℃

$C_{19}H_{19}NO_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 77,79; H, 6.53; N, 4.77.

실측치 : C, 78.01; H, 6.60; N, 4.80.

F. 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

테트라하이드로푸란 25 ㎖ 중의 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 0.48 g (1.64 mmol)용액을 빙수조로 냉각시키고, 트리에틸아민 0.45 ㎖, 이어서, 메틸 클로로포메이트 0.13 ㎖ (1.7 mmol)을 가한다. 0.5 시간후, 기체 NH_3를 반응 혼합물로 0.5 시간 동안 기포로 통과시키고, 냉각조를 제거하고, 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 물에 붓고, EtOAc로 추출하고 EtOAc 용액을 Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 MeOH/물에서 결정화시켜 2,6-디메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 0.19 g (39% 수율)을 수득하였다.

융점 160-163 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 78.05; H, 6.89; N, 9.58.

실측치 : C, 78.31; H, 6.97; N, 9.31.

실시예 2

5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

MeOH 150 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 12.2 g (0.0557 mol) 및 황산 1 ㎖를 15시간동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용매를 감압하에 제거하여 정제되지않은 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 13 g을 수득하였다.

B. 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-1-인돌-3-아세트산.

A의 정제되지 않은 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르를 DMF 250 ㎖에 용해시키고 대략 10 ㎖의 THF 및 60% NaH/광물성유 2.5 g (62 mmol)을 가하였다. 0.5 시간 후, 벤질 브로마이드 8 ㎖를 가하고 상기 혼합물을 0.75 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 생성물을 실리카 상에서 (20% 에테르/헥산 → 50% 에테르/헥산) 크로마토그래피하여 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 및 에틸 에스테르의 혼합물 10.1 g을 수득하였다. 상기 혼합물을 EtOH 200 ㎖와 5N NaOH 20 ㎖ 중에 용해시켜 20.75 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 상기 혼합물은 5N HCl로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 정제하지 않은 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 7.9 g (46% 수율)을 수득하였다.

C. 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

CH_2I_2 250 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 3.1 g (10 mmol)에 BBr_3 3 ㎖ (30 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 17 시간동안 교반하였다. 1N HCl과 교반한 후, EtOH를 약간 가하고, 상기 유기층을 분리시키고, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 감압하에 농축시켜 정제되지 않은 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 2.95 g (100% 수율)을 수득하였다. 상기 물질 17 g의 메탄올 용액을 A에서 기술한 바와같이 황산으로 처리하고, 실리카겔 크로마토그래피 (30% 에테르/헥산 → 60% 에테르/헥산)하여 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 1.5 g을 수득하였다.

D. 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

에탄올 75 ㎖ 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-1-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 750 mg (2.4 mmol) 및 하이드라진 2 ㎖의 용액을 72 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 레이니 니켈 2 g을 조심스럽게 가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 가열환류 시켰다. 냉각후 상기 용매를 침지하여 제거하고 고체를 침지에 의해 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기상을 셀라이트 (celite)를 통하여 여과시키고 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOH에서 결정화시켜, 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 570 mg (80 수율)을 수득하였다.

융점 : 185-187 ℃

$C_{18}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

실측치 : C, 73.23; H, 6.32; N, 9.69.

실시예 3

5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, C에서 기술한 바와 같이 5-메톡시-1H-인돌 29.44 g (0.2 mol)을 헥산 중의 1.6M 부틸 리튬 125 ml, 에테르 중의 1M $ZnCl_2$ 200 ml (0.2 mol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 22.2 ml (0.2 mol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 오일인 5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 20 g (43% 수율)을 수득하였다.

$C_{13}H_{15}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.94; H, 6.48; N, 6.01.

실측치 : C, 66.72; H, 6.53; N, 5.91.

B. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, D에서 기술한 방법을 사용하여 5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.15 g (0.0135 mol)을 칼륨 t-부톡사이드 1.51 g (0.0135 mol) 및 벤질 클로라이드 1.55 ml (0.0135 mol)와 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 톨루엔 → 5% EtOAc/톨루엔 용출액으로 사용)하여 오일인 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.6 g (83%)을 수득하였다.

$C_{20}H_{21}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33.

실측치 : C, 75.53; H, 6.67, N, 4.08

C. 5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

EtOH 75 ml 중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.4 g (4.33 mmol)에 및 하이드라진 10 ml를 16시간 동안 가열환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시켜 생성된 침전을 여과하여 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.33 g (93% 수율)을 수득하였다.

융점 : 143-144℃

$C_{18}H_{19}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.88; H, 6.19; N, 13.58.

실측치 : C, 69.91; H, 6.19; N, 13.37

D. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

에탄올 120 ml 중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 790 mg (2.4 mmol)에 레이니 니켈 1 g을 가하고상기 혼합물을 2 시간 동안 가열환류시켰다. 촉매를 여과하여 제거시키고, 여액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 에테르로 연마시켜 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 675 mg (89% 수율)을 수득하였다.

융점 : 156-158 ℃

$C_{18}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

실측치 : C, 70.18; H, 5.96; N, 8.63.

실시예 4

1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

메탄올 500 mℓ 중의 4-메톡시페닐하이드라진 하이드로 클로라이드 27.95 g (0.16 mol) 및 레불린산 19.72 g (0.17 mol)의 용액에 빙수액조로 냉각시키면서 건조한 염화수소를 0.5 시간 동안 기포로 통과시켰다. 상기 액조를 제거하고, 상기 반응계를 서서히 가열환류시키고 20시간동안 환류를 유지하였다. 냉각후 상기 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 14.2 g (36% 수율)을 수득하였다.

융점 : 38-40℃

$C_{14}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66.

실측치 : C, 68.24; H, 6.88; N, 5.75.

B. 1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, D에서 기술한 방법을 사용하여, 5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 4.7 g (0.19 mol)을 칼륨 t-부톡사이드 2.13 g (0.019 mol) 및 사이클로헥실메틸 브로마이드 2.65 mℓ (0.019 mol)와 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 톨루엔 → 5% EtOAc/톨루엔 용출액으로 사용)하여 오일인 사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-1-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.16 g (48%)을 수득하였다.

$C_{21}H_{29}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.44; H, 8.51; N, 4.08.

실측치 : C, 73.68; H, 8.64; N, 4.14.

C. 1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산.

실시예 1, E에서 기술한 방법을 사용하여, 1-사이클로헥실 메틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.1 g (9.0 mmol) 및 5N NaOH 5 mℓ를 EtOH 50 mℓ 중에서 반응시켜 반응 후처리하고 톨루엔에서 결정화시켜 1-사이클로헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 2.1 g (74% 수율)을 수득하였다.

융점 : 173-175 ℃

$C_{19}H_{25}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.35; H, 7.99; N, 4.44.

실측치 : C, 72.64; H, 8.00; N, 4.52.

D. 1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

테트라하이드로푸란 25 ml 중의 1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 0.63 mg (2.0 mmol) 및 트리에틸아민 0.56 ml (4 mmol)을 메틸 클로로포메이트 0.162 ml (2.1 mmol)와 반응시키고, 이어서 실시예 1, F에 기술한 바와 같이, 기체 NH_3로 처리하여 1-사이클로헥실메틸-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.3 g (48% 수율)을 수득하였다.

융점 : 125-126 ℃

$C_{19}H_{26}N_2O_2$에 대한 원소 분석 ;

계산치 : C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91.

실측치 : C, 72.57; H, 8.35; N, 8.81.

실시예 5

5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, D에서 기술한 방법을 사용하여 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (실시예 4, A) 4.07 g (0.0165 mol)을 칼륨 t-부톡사이드 1.85 g (0.0165 mol) 및 벤질 클로라이드 1.96 ml (0.0165 mol)와 반응시키고, 실리카 크로마토그래피 (구배, 톨루엔 → 10% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.78 g (68% 수율)을 수득하였다.

융점 : 63-64℃

$C_{21}H_{23}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15.

실측치 : C, 74.76; H, 6.89; N, 4.28.

B. 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

MeOH 50 ml 중의 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.0 g (2.96 mmol) 및 하이드라진 5 ml를 실시예 3, C에서 기술한 바와 같이 반응시키고, 에테르로 연마하여 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 920 mg (96% 수율)을 수득하였다.

융점 : 161-162 ℃

$C_{19}H_{21}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.53; H, 6,54; N, 12.99.

실측치 : C, 70.41; H, 6.58; N, 12.93.

C. 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 3, D의 방법을 사용하여, EtOH 50 ㎖ 중에서 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 945 mg (2.9 mmol)을 레이니 니켈 1.5 g을 사용하여 반응시켰다. 상기 반응물을 후처리하고, 수득한 조 생성물을 EtOAc을사용하여 실리카상에서 여과하고 CH_2Cl_2/MeOH에서 결정화시켜 5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 225 mg (25% 수율)을 수득하였다.

융점 : 128-130 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

실측치 : C, 74.00; H, 6.51; N, 9.05.

실시예 6

1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

60% NaH/광물성유 80 mg (2 mmol)의 현탁액을 헥산으로 세척하고 DMF 8 ㎖ 중에 위치시켰다. 얼음조로 냉각시키면서, 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 494 mg (2 mmol)을 가하고 1 시간 동안 교반하고, 이어서, α-2,6-트리클로로톨루엔을 가하고 1.5 시간 동안 교반을 유지하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAt로 추출하고, EtOAc 용액을 물/NaCl로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축하고 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 556 mg (68% 수율) (방치하면 고체화됨)을 수득하였다.

융점 : 131-133 ℃

$C_{21}H_{21}Cl_2NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.08; H, 5,21; N, 3.45.

실측치 : C, 61.79; H, 5.23; N, 3.51.

B. 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

하이드라진 (1.3 ㎖)을 EtOH 10 ㎖ 중의 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 533 mg(1.3 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 6 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 MeOH로부터 결정화시켜 1-(2,6-디클로로페닐 메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 250 mg(61% 수율)을 수득하였다.

융점 : 194-196 ℃

$C_{19}H_{19}C1_2N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 58.17; H, 4.88; N, 10.71.

실측치 : C, 58.65; H, 4.98; N, 10.68.

C. 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

EtOH 10 ml 중의 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 168 mg (0.43 mmol)에 레니이니켈을 가하고, 상기 혼합물을 3.5시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 냉각후, 상기 용매를 침지하여 고체로부터 제거하고, 상기 고체를 EtOAc로 몇번 세척하고 합한 용매를 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 EtOAc를 용출액으로하여 실리카를 통하여 여과시키고, 이어서 MeOH에서 결정화시켜 1-(2,6-디클로로페닐메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 24 mg (15% 수율)을 수득하였다.

융점 : 203-205 ℃

$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 60.49; H, 4.81; N, 7.42.

실측치 : C, 60.75; H, 4.89; N, 7.65.

실시예 7

1-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 1-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산.

실시예 6, A에 기술한 방법을 사용하여 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 20 g (8.12 mmol), 60% NaH/광물성유 0.325 g (8.12 mmol) 및 4-벤질옥시-1-클로로메틸벤젠을 반응시키고 후처리하여 정제되지않은 1-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 800 mg을 수득하였다. MeOH 50 ml 중의 정제되지 않은 에스테르 및 1N NaOH 15 ml를 3 시간 동안 가열환류시키고, 16 시간 동안 방치시켰다. 물로 희석한 후, 상기 혼합물을 1N HCl로 산성화 시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔사를 메탄올에서 결정화시켜 1-[(4-벤질옥시페닐)-메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 280 mg (32% 수율)을 수득하였다.

융점 : 175-179 ℃

$C_{26}H_{25}NO_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.16; H, 6.06; N, 3.37.

실측치 : C, 75.05; H, 6.07; N, 3.47.

B. 1-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 1, F의 방법을 사용하여, 1-[(4-벤질옥시페닐)-메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 170 mg (0.41 mmol), 에틸 클로로포메이트 0.1 ml, 트리메틸아민 1 ml 및 과량의 NH_3을 반응시키고, MeOH에서 결정화하여 1-[(4-벤질옥시페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 60 mg (35% 수율)을 수득하였다.

융점 : 155-157℃

$C_{26}H_{26}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76.

실측치 : C, 75.09; H, 6.35; N, 6.64.

실시예 8

5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에테르.

실시예 6, A에 기술한 방법을 사용하여 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 494 mg (2 mmol)을 60% NaH/광물성유 160 mg (4 mmol) 및 2-피콜릴 클로라이드 하이드로 클로라이드 328 mg (2 mmol)과 반응시키고 실리카 상에서 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 오일인 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 510 mg (75% 수율)을 수득하였다.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.

실측치 : C, 71.28; H, 6.84; N, 8.44.

B. 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

실시예 6, B에 기술한 방법을 사용하여 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 480mg(1.4 mrnol)을 하이드라진 1.4 mℓ와 반응시키고 MeOH에서 결정화시켜 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 304 mg(67% 수율)을 수득하였다.

융점 : 147-148℃

$C_{18}H_{20}N_4O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.65; H, 6.22; N, 17.27.

실측치 : C, 66.40; H, 6.21; N, 17.34.

C. 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 6, C에 기술한 방법을 사용하여, EtOH 10mℓ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 200 mg (0.62 mmol)과 레이니 니켈 1 g을 반응시키고, 실리카 상에서 2회 크로마토그래피 (5% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 반고체 물질인 5-메톡시-2-메틸-1-[(2-피리딜)메틸]-1H-인돌-3-아세트아미드 54 mg (28% 수율)을 수득하였다.

$C_{18}H_{19}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58.

실측치 : C, 70.04; H, 6,32; N, 13.85.

실시예 9

2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. N-t-부톡시카보닐-4-메톡시-2-메틸아닐린.

실시예 1, A의 방법을 사용하여 4-메톡시-2-메틸아닐린 13.7 g (0.1 mole)을 디-t-부틸 디카보네이트 25 g (0.1145 mol)과 반응시키고 헥산에서 결정화시켜 N-t-부톡시카보닐-4-메톡시-2-메틸아닐린 17.25 g (73% 수율)을 수득하였다.

융점 : 80-82 ℃

$C_{13}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90.

실측치 : C, 65.86; H, 8.15; N, 5.61.

B. 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-2-부타논.

1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산 (81 ㎖, 0.105 mol) 용액을 드라이 아이스-에탄올 액조로 온도를 -40℃ 이하로 유지하면서, THF 80 ㎖ 중의 N-t-부톡시카보닐-4-메톡시-2-메틸아닐린 11.85 g (0.05 mol)에 가하였다. 상기 액조를 제거하고 온도를 -20℃로 올린 후, 상기 액조로 교체하였다. 온도가 -60 ℃로 냉각된 후, 동부피의 THF중의 N-메톡시-N-메틸프로판아미드 6.1 g (0.052 mol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간동안 교반시키고, 상기 냉각 액조를 제거하고, 1 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 에테르 200 ㎖와 1N HCl 200 ㎖의 혼합물에 부었다. 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고, 5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-2-부타논 10.9 g (74% 수율)을 수득하였다.

융점 : 80-81℃

$C_{16}H_{23}NO_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.51; H, 7.90; N, 4.77.

실측치 : C, 65.69; H, 7.89; N, 4.90.

C. 2-에틸-5-메톡시-1H-인돌.

CH_2Cl_2 120 ㎖ 중의 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-2-부타논 (7.33 g, 0.025 mol) 및 트리플루오로아세트산 20 ㎖를 20 시간 동안 교반시키고, 물, $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 상기 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 백색 고체인 2-에틸-5-메톡시-1H-인돌 2.54 g (58% 수율)을 수득하였다.

융점 : 49-50℃

$C_{11}H_{13}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99.

실측치 : C, 75.64; H, 7.61; N, 8.04.

D. 2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-아세트산 메틸 에스테르.

실시예 1, C와 같이 5-메톡시-2-에틸-1H-인돌 3.5 g (0.02 mole)을 헥산 중의 n-부틸 리튬 1.6M 용액 12.5 mℓ (0.02 mol), 에테르중의 1M $ZnCl_2$ 20 mℓ (0.02 mol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 1.89 mℓ (0.02 mol)와 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피(톨루엔 → 10% EtOAc/톨루엔)하여 오일인 2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸에스테르 3.32 g (59% 수율)을 수득하였다.

$C_{14}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66.

실측치 : C, 67.73; H, 6.94; N, 5.39.

E. 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

DMF 25 mℓ 중의 2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 2.47 g (0.01 mol)에 칼륨 t-부톡사이드 1.12 g, (0.01 mol)를 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, 벤질 클로라이드 1.15 mℓ (0.01 mol)를 가하였다. 72 시간 후, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 상기 EtOAc 용액을 물로 4 회 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축한후, 상기 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배 톨루엔 → 10% EtOAc/톨루엔)하여 오일인 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-아세트산 메틸 에스테르 1.5 g (44%)을 수득하였다.

$C_{21}H_{23}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15.

실측치 : C, 75.00; H, 6.99; N, 4.28.

F. 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

실시예 3, C와 같이 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 748 mg (2.2 mmol)을 하이드라진 2.2 mℓ과 반응시키고, 반응 혼합물을 냉각시키면서 결정화시켜 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 522 mg (74% 수율)을 수득하였다.

융점 : 138-140℃

$C_{20}H_{23}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45.

실측치 : C, 71.13; H, 6.86; N, 12.33.

G. 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드

실시예 6, C에 기술한 방법을 사용하여 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 225 mg (0.67 mmol)을 레이니 니켈 약 1.5 g과 반응시키고, 정제되지 않은 생성물을 50% EtOAc/헥산, EtOAc 및 이어서 5% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용하여, 실리카 상에서 크로마토그래피하여 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 46 mg (21% 수율)을 수득하였다.

융점 : 161-166 ℃

$C_{20}H_{22}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

실측치 : C, 74.77; H, 6.94; N, 8.81.

실시예 10

5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A, 1-[2-(t-부톡시카보닐-아미노)-5-메톡시페닐]-2-펜타논.

실시예 9, B의 방법을 사용하여 N-t-부톡시카보닐-4-메톡시-2-메틸아닐린 (실시예 9, A) 15.17 g (0.064 mol)을 1.3M s-부틸리튬/사이클로헥산 (100 mℓ, 0.13 mol) 및 N-메톡시-N-메틸부탄아미드와 반응시키고 5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 1-(t-부톡시카보닐아미노-5-메톡시페닐)-2-펜타논을 수득하였다.

융점 : 77-78℃

$C_{17}H_{25}NO_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56.

실측치 : C, 66.42; H, 8.09; N, 4.71.

B. 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌.

1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-2-펜타논 (14.27 g, 0.0465 mol)을 실시예 9, C에 기술한 바와 같이, 트리플루오로아세트산 20mℓ와 반응시키고, 헥산에서 결정화시켜 백색 고체인 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌 5.5g(58% 수율)을 수득하였다.

융점 ; 49-50℃

$C_{12}H_{15}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

실측치 : C, 76.36; H, 8.07; N, 7.52.

C. 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌-아세트산 메틸 에스테르.

실시예 1, C에서와 같이, 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌을 헥산중의 n-부틸 리튬의 1.6M 용액 16.9 mℓ (0.0271 mol), 에테르 중의 $ZnCl_2$ 1M 용액 27.1 mℓ (0.0271 mol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 2.7 mℓ (0.0271 mol)와 반응시키고 실리카 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)하여 오일인 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 4.65 g (66% 수율)을 수득하였다.

$C_{15}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36.

실측치 : C, 68.69; H, 7.36; N, 5.63.

D. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

실시예 1, D에 기술된 방법을 사용하여, 5-메톡시-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 522 mg (2 mmol)을 60% NaH/광물성유 80 mg (2 mmol) 및 벤질 브로마이드 0.24 ml (2 mmol)와 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산)하여 오일인 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 501 mg (71% 수율)을 수득하였다.

E. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

실시예 3, C에 기술된 방법을 사용하여 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르를 하이드라진 1.4 ml과 반응시키고, MeOH에서 결정화시켜 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 56 mg (74% 수율)을 수득하였다.

융점 : 140-141 ℃

$C_{21}H_{25}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.77; H, 7.17; N, 11.96.

실측치 : C, 71.98; H, 7.12; N, 11.98.

F. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 6, C에 기술한 바와 같이, 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 160 mg (0.46 mmol)의 에탄올 용액을 레이니 니켈 약 1.0 g과 반응시키고, 정제되지 않은 생성물을 EtOAc를 용출액으로 사용하여, 실리카 상에서 크로마토그래피하여 5-메톡시-1-(페닐메틸)-2-프로필-1H-인돌-3-아세트아미드 55 mg (36% 수율)을 수득하였다.

융점 : 154-156℃

$C_{21}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

실측치 : C, 75.05; H, 7.21; N, 8.29.

실시예 11

2-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 1-디메틸아미노메틸-5-메톡시-1H-인돌.

37% 포름알데히드 (11 g, 0.176 mol) 수용액을 THF 100 ml중의 5-메톡시-1H-인돌 10 g (0.068 mol) 및 40% 디메틸아민 수용액 17 ml (0.176 mol)에 적가하고, 상기 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 물을 가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물로 2회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2)하여 오일인 1-디메틸아미노메틸-5-메톡시-1H-인돌을 6.26g (45% 수율)을 수득하였다.

$C1_2H_{16}N_2O$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.56; H, 7.89; N, 13.71.

실측치 : C, 70.79; H, 7.92; N, 13.64.

B. 2-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

드라이 아이스-에탄올 액조로 냉각시키면서, THF 100 ml중의 1-디메틸아미노메틸-5-메톡시-1H-인돌 5.1 g (0.025 mol)에, 온도를 -50 ℃ 이하로 유지시키면서, 1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산 20 ml (0.026 mol)를 가하였다. 냉각조를 제거하고 온도가 0℃가 되게하고, 이어서 상기 액조를 교체하였다. -60 ℃에서, THF 10 ml중의 벤젠설포닐 클로라이드 3.32 ml (0.026 mol)를 가하고, 0.3 시간 동안 교반하고, 액조를 제거하고, 온도를 1 시간 동안 20℃가 되게 하였다.

상기 혼합물에 1N HCl 100 ml 및 EtOAc 50 ml를 가하고 상기 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 5N NaOH로 염기성화시킨후, 상기 EtOAc층을 분리하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 톨루엔을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 정제되지 않은 2-클로로-5-메톡시-1H-인돌을 수득하였다. THF 30 ml 중의 상기 물질 (7.55 mmol)에, 에탄올-얼음 액조로 온도를 10 ℃ 이하로 유지시키면서, 1.6M n-부틸 리튬/헥산 4.7 ml (7.55 mmol)를 가하였다. 0.25 시간후, 1M $ZnCl_2$/에테르 7.55 ml (7.55 mmol)을 가하고, 2 시간 동안 교반시키고, 감압하에 농축시키고, 톨루엔 40 ml, 이어서 메틸 2-브로모아세테이트 0.72 ml (7.55 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반시키고, 4 시간 동안 76 ℃로 가온시키고, 냉각시키고, 1N HCl 50 ml 및 EtOAc 40 ml를 가하였다. 0.5 시간 후, 상기 유기층을 분리하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다, 상기 잔사를 용매 구배 (톨루엔 → 20% EtOAc/ 톨루엔)를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 오일인 2-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 0.79 g (41% 수율)을 수득하였다.

$C_{12}H_{12}ClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 56.82; H, 4.77; N, 5.52.

실측치 : C, 56.47; H, 5.19; N, 4.99.

C. 2-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 2, B의 방법을 사용하여, 2-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 660 mg (2.6 mmol), 60% NaH/광물성유 140 mg (3.5 mmol) 및 벤질 브로마이드 0.5 ml를 반응시키고, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% 에테르/헥산 → 15% 에테르/헥산)하였다. 상기 정제되지 않은 중간체, 2-클로로-5-메톡시-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르는 710 mg(79% 수율)이었다. 상기 물질 1 몰 (344 mg)을 벤젠 20 ml에 용해시키고, 0.67 M $(CH_3)_2AlNH_2$/벤젠 5 ml를 가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 가열환류시키고, 추가의 알루미늄 시약 5 ml를 가하고 1.5시간 동안 계속 가열하였다. 빙수조로 냉각 시킨후, 상기 혼합물을 1N HCl로 분해시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 2-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 165 mg (50% 수율)을 수득하였다.

$C_{18}H_{17}ClN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.07; H, 5.38; Cl, 10.76; N, 8.48.

실측치 : C, 65,75; H, 5.21;, 10.78; N, 8.52.

실시예 12

5-메톡시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

염화 메틸렌 25 ㎖중의 디메틸디설파이드의 빙수조 냉각된 용액 1.0 ㎖에 설푸릴 클로라이드 (0.8 ㎖, 10 mmol)를 가하고, 상기 냉각조를 제거하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 상기 용액(메탄설페닐 클로라이드 함유) 3 ㎖를 염화 메틸렌 100 ㎖중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 320 mg (1.1 mmol)에 가하고, 0.33 시간 동안 교반시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 가하고, 잘 교반시키고 염화 메틸렌 용액을 분리시키고, 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카상에서 크로마토그래피 (40% EtOAc/헥산 → 100% EtOAc를 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 115 mg (31% 수율)을 수득하였다.

융점 : 195-197 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O_2S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.03; H, 5.92; N, 8.22; S, 9.42.

실측치 : C, 66.57; H, 5.93; N, 7.92; S, 9.88.

실시예 13

5-벤질옥시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (400 mg, 1.4 mmol)를 DMSO 50 ㎖ 용해시키고, 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol)을 가하고, 약 0.5 시간 동안 교반하고, 벤질 브로마이드 0.2 ㎖를 가하고, 2.5 시간 동안 교반을 유지하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피(CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용하고, MeOH/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 5-벤질옥시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 440 mg(82% 수율)을 수득하였다.

융점: 118-120 ℃

$C_{25}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29.

실측치 : C, 77.56, H, 6.33; N, 7.16.

실시예 14

1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에틸 에스테르.

실시예 1, D에 기술된 방법을 사용하여, 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.47 g (10 mmol)을 칼륨 t-부톡사이드 1.12 g (10.0 mmol) 및 데실 브로마이드 2.07 ㎖ (10.0 mmol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 1-데실-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.16 g (56% 수율)을 수득하였다.

$C_{24}H_{37}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.38; H, 9.62; N, 3.61.

실측치 : C, 74.53; H, 9.38; N, 3.57.

B. 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드

EtOH 40 ㎖ 중의 1-데실-5-에톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 12 g (5.4 mmol) 및 하이드라진 5 ㎖의 용액을 5 시간 가열환류시키고, 16 시간 동안 방치하고, 침전을 여과하고, MeOH에서 결정화시켜 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 0.65 g (32% 수율)을 수득하였다.

융점 : 129-131℃

$C_{22}H_{35}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.74; H, 9.44; N, 11.25.

실측치 : C, 70.79; H, 9.60; N, 11.13.

C. 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드

레이니 니켈 약 1.5 g을 EtOH 250 ㎖ 중의 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.5 g (4.0 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 3 시간동안 가열환류시켰다. 냉각후, 상기 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/헥산에서 결정화시켜 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.987 g (68% 수율)을 수득하였다.

융점 : 110-111℃

$C_{22}H_{34}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81.

실측치 : C, 76.80; H, 9.36; N, 7.95.

실시예 15

5-아미노카보닐-2-메틸-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 5-에톡시카보닐-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

4-하이드라지노벤조산 250g (0.1643 mmol) 및 레불린산 20.5 ㎖ (0.2 mol)의 용액에 무수 염화 수소를 기포로 통과시키고, 상기 반응 혼합물을 20 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc/에테르로 추출하였다. 건조시킨 후 (Na_2SO_4), 상기 용액을 농축시키고, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (톨루엔 → 20% EtOAc/톨루엔)하여 나중의 분율로부터 5-에톡시카보닐-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 및 중간체 하이드라존의 혼합물 12 g을 수득하였다. 상기 혼합물을 EtOH 250 ㎖ 중의 무수 HCl과 다시 반응시키고, 16 시간 동안 가열환류시킨다. 냉각후, 상기 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피 (톨루엔 → 20% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 5-에톡시카보닐-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 3.6 g (7.6% 수율)을 수득하였다.

융점 : 74-76 ℃

$C_{16}H_{19}NO_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84.

실측치 : C, 66.54; H, 5.00; N, 10.39.

B. 5-에톡시카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 2, B에 기술된 방법을 사용하여, 5-에톡시카보닐-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.18 g (7.5 mmol)을 60% NaH/광물성유 및 벤질 브로마이드 1.0 ml (8.4 mmol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (25% 에테르/헥산 → 50% 에테르/헥산을 용출액으로 사용)하여 5-에톡시카보닐-2-메틸-1-(페닐 메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.6 g (56% 수율)을 수득하였다.

C. 5-카복시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

EtOH 75 ml 중의 5-에톡시카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.6 g (4.2 mmol) 및 1N NaOH 4.2 ml의 용액을 2.25시간 동안 교반하고, 1N NaOH 10 ml을 가하고, 18.5 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOH 150 ml 중에서 4.5 시간 동안 가열하고, 실온에서 96 시간 동안 방치하였다. 감압하에 농축한 후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (25% 에테르/헥산 → 50% 에테르/헥산을 용출액으로 사용)하여 5-카복시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 110 mg (7.5% 수율)을 수득하였다.

D. 5-하이드라지노-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

실시예 3, C에 기술된 방법을 사용하여, 5-카복시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 110 mg (0.31 mmol)를 하이드라진 3 ml의 용액을 반응시키고 (총 환류시간, 78 시간), 냉각시켜 5-하이드라지노카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 40 mg (38% 수율)을 수득하였다.

융점 : > 255 ℃

$C_{19}H_{21}N_5O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.94;, H, 6.02; N, 19.93.

실측치 : C, 65.15; H, 6.14; N, 19.82.

E. 5-아미노카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 3, D에 기술된 방법을 사용해서 5-하이드라지노카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드를 EtOH 50 ml 중의 레이니 니켈 약 1 g을 사용하여 가수소분해시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, CH_2Cl_2 → 8% MeOH/CH_2Cl_2)하여 5-아미노카보닐-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 17 mg (50% 수율)을 수득하였다.

$C_{19}H_{19}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.01; H, 5.96; N, 13.07.

실측치 : C, 67,21; H, 5.76; N, 12.66

실시예 16

2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

A. 2-메틸-5-니트로-1H-인돌.

황산 150 ㎖ 중의 질산 나트륨 17.0 g의 용액을 에탄올-물 액조로 -10 내지 0 ℃로 유지하면서, 황산 150 ㎖ 중의 2-메틸-1H-인돌 26.9 g (0.205 mol)과 반응시켰다. 0.25 시간후, 상기 혼합물을 얼음위로 붓고, EtOAc로 추출하고, EtOAc용액을 물, Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축시킨후, 상기 잔사를 EtOH에서 결정화시켜 2-메틸-5-니트로- 1H-인돌 20.86 g(59% 수율)을 수득하였다.

융점 : 163-l65 ℃

$C_9H_8N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90.

실측치 : C, 61.36; H, 4.61; N, 16.17.

B. 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌.

60% NaH/광물성유 80 mg (2.0 mmol)를 헥산으로 세척하고, DMF 6 ㎖, 이어서, 2-메틸-5-니트로-1H-인돌 352 mg (2.0 mmol)을 가하였다. 0.33 시간 후, 벤질 브로마이드 0.24 ㎖를 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고 물로 희석시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고 EtOAc 용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 결정을 형성하였다. 이것을 MeOH로 세척하여 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌 400 mg (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : 150-152 ℃

$C_{16}H_{14}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.17; H, 5.30; N, 10.52.

실측치 : C, 72.37; H, 5.24; N, 10.53

C. 2-메톡시-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산아미드.

염화 메틸렌 10 ㎖ 중의 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌 380 mg (1.4 mol)의 냉각된 용액에 옥살릴 클로라이드 0.12 ㎖를 가하고, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 3.0 시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축하여 고체가 되도록하고, 상기 물질을 염화 메틸렌 10 ㎖에 재용해시키고, 약 5 분동안 무수 암모니아를 기포로 통과시켰다. 감압하에 농축시킨후, 상기 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물, NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 상기 잔사를 메탄올에서 결정화시켜 2-메틸-5-니트로-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산 아미드 315 mg을 수득하였다.

융점 : 204-206 ℃

$C_{18}H_{15}N_3O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.09; H, 4.48; N, 12.46.

실측치 : C, 64.32; H, 4.38; N, 12.44.

D. 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드.

EtOH 30 mℓ 중의 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산 아미드 1.04 g (3.1 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$ 148 mg(3.9 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 1.0 시간동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 물 및 EtOAc와 교반시키고, 불용성 물질을 여과하여 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드 1.05 mg (100% 수율)을 수득하였다.

융점 : 120-124 ℃

$C_{18}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 63.71; H, 5.05; N, 12.38.

실측치 : C, 64.88; H, 5.38; N, 12.17

E. 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

트리플루오로아세트산 15 mℓ 중의 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드 0.927 g (2.7 mmol)을 트리에틸실란 1.0 mℓ (6.0 mmol)와 반응시키고, 상기 혼합물을 1.0 시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축한 후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc를 용출액으로 사용)하고, MeOH/ CH_2Cl_2에서 결정화시켜 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 455 mg (52% 수율)을 수득하였다.

융점 : 189-192 ℃

$C_{18}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.86; H, 5.30; N, 12.99.

실측치 : C, 66.99; H, 5.26; N, 12.95

실시예 17

5-아미노-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조

2:1 THF/EtOH 30 mℓ 중의 2-메틸-5-니트로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 205 mg (0.634 mmol)를 촉매로서 Pd/C 0.1 g을 사용하여, 60 psi (4218 g/cm^2)의 수소 대기하에서 4 시간동안 수소화시켰다. 상기 촉매를 여과하고 여액을 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 5-아미노-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 52 mg (28% 수율)을 수득하였다.

융점 : 175-178℃

$C_{18}H_{19}N_3O$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32.

실측치 : C, 73.90; H, 6.47; N, 14.25.

실시예 18

2-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]아세트산 에틸 에스테르의 제조

A. 5-(카브에톡시메톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-3-아세트산.

THF 30 mℓ 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 (실시예 2, C) 590 mg, (2.0 mmol) 및 DMSO 10 mℓ를 60% NaH/광물성유 180 mg (4.5 mmol)과 반응시키고, 10분후, 에틸 2-브로모아세테이트 0.25 mℓ (2.25 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 실리카 상에서 크로마토그래피(CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여, 5-(카브에톡시메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 590 mg (77% 수율)을 수득하였다.

B. 2[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

-5 ℃로 냉각시키면서, 메틸 클로로포메이트 0.16 mℓ (2.1 mmol)을 CH_2Cl_2 30 mℓ 중의 5-(카브에톡시메톡시)-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 630 mg (1.6 mmol)에 가하고 10분간 교반하였다. 무수 NH_3를 반응 혼합물에 0.5 시간 동안 기포로 통과시키고, 상기 혼합물을 물, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피(CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용하여, 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 270 mg (44% 수율)을 수득하였다.

융점 : 160-161 ℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.69; H, 6.38; N, 7.18.

실시예 19

2-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]아세트산의 제조

EtOH 30 mℓ 및 THF 10 mℓ 중의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소 에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 190 mg (0.5 mmol) 및 5N NaOH 2 mℓ를 약 15 시간동안 교반하고, 상기 혼합물을 5N HCl 용액으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 에테르로 세척하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]아세트산 155 mg (90% 수율)을 수득하였다.

융점 : 196-198 ℃

$C_{20}H_{20}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95.

실측치 : C, 68,35; H, 5.73; N, 7.73.

실시예 20

3-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 메틸 에스테르의 제조

아세톤 40 mℓ 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (550 mg, 1.8 mmol), K_2CO_3 550 mg, (4 mmol) 및 메틸 아크릴레이트 0.2 mℓ를 100 시간 동안 가열환류시켰다. (추가의 메틸아클릴레이트를 여러차례 가하였다). 냉각시킨후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축한 후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하고, CH_2Cl_2/에테르에서 결정화시켜 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 메틸 에스테르 375 mg (55% 수율)을 수득하였다.

융점 : 113-115 ℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.52; H, 6.38; N, 7.33.

실시예 21

3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산의 제조

A. 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 벤질 에스테르.

실시예 21에 기술된 방법을 사용하여, MEK 30 mℓ 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 270 mg, (0.92 mmol), K_2CO_3 0.5 g 및 벤질 아크릴레이트 1 mℓ를 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 7% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 벤질 에스테르 130 mg을 수득하였다.

B. 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산.

3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 벤질 에스테르 130 mg (0.29 mmol) 및 10% Pd/C 0.2 g을 40 psi (2812 g/cm^2)의 수소 대기하에서 4.5 시간동안 수소화시켰다. 상기 촉매를 여과하고, 생성물이 결정화될때까지 농축하였다. 이것을 에테르로 세척하여 3-[[3-(2-아미노-2-옥소 에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 80 mg (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : 201-203 ℃

$C_{21}H_{22}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65.

실측치 : C, 65.88; H, 6.32; N, 6.68.

실시예 22

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

DMSO 50 ml 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 2, D) 430 mg, (1.5 mmol)을 60% NaH/광물성유 60 mg (1.5 mmol), 이어서 벤질 브로마이드 0.26 ml (1.8 mmol)과 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간, 85℃에서 1.5 시간, 실온에서 16 시간동안 반응시켰다. 이것을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여, 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 315 mg (51% 수율)을 수득하였다.

상기 물질을 ETOH 15 ml 중의 5N NaOH 1 ml와 20시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축시켜 침전을 형성시키고, 이를 모아서 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 245 mg (38% 수율)을 수득하였다.

융점 : 218-221 ℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 68.35; H, 6.36; N, 7.00.

실시예 23

5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]펜탄산의 제조

실시예 23에서 기술한 바와 같이, DMSO 15 ml 중의 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(실시예 2) 125 mg (0.43 mmol), 60% NaH/광물성유 및 5-브로모펜탄산 메틸 에스테르 0.1 ml를 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여, 5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]펜탄산 메틸 에스테르 80 mg을 수득하였다. THF 5 ml 및 EtOH 15 ml중의 상기 물질을 2N NaOH 2 ml와 반응시키고, 상기 혼합물을 18 시간동안 교반하였다. 5N HCl용액으로 산성화시킨후, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 상기 EtOAc용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 MeOH/CH_2Cl_2에 용해시키고, 에테르로 희석하여 5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]펜탄산 80 mg (100% 수율)을 수득하였다.

융점 : 168-169 ℃

$C_{23}H_{26}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.03, H, 6.64; N, 7.10.

실측치 : C, 43.53; H, 4.20; N, 4.31.

실시예 24

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

염화 메틸렌 20 ml 중의 2-클로로-5-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 11) 140 mg (0.43 mmol)의 용액을 1M BBr_3/CH_2Cl_2 2ml에서 1.5 시간 동안 교반하고, HCl 수용액에서 교반하고, CH_2Cl_2 용액을 분리시키고, 물로, 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축하여 정제되지 않은 2-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 140 mg을 수득하였다. 상기 물질을 DMSO 15 ml에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 20 mg를 가하고, 5분후에 에틸 4-브로모부티레이트 0.1ml를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 ℃의 오일 액조에서 70분 동안 가열하였다. 냉각후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물, 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축한 후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피(CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여, 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 105 mg (55% 수율)을 수득하였다. 상기 에스테르 (105 mg)를 EtOH 15 ml에 용해시키고, 5N NaOH 1 ml를 가하고, 상기 용액을 18 시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 5N HCl용액으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 MeOH/CH_2Cl_2에 용해시키고, 상기 용액을 농축시켜 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 75 mg (80% 수율)을 수득하였다.

융점 : 198-200 ℃

$C_{21}H_{21}ClN_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.92; H, 5.28; N, 6.99.

실측치 : C, 58.94; H, 4.97; N, 6.41.

실시예 25

3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판산 메틸 에스테르의 제조

MeOH 5 ml 중의 5-아미노-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 18) 147 mg, (0.5 mmol) 및 메틸 아크릴레이트 2 ml를 65 시간동안 교반하고, 이어서, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc → 5% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 주 생성물과 나중 분율중의 부 생성물을 수득하였다. 주 생성물은 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판산 메틸 에스테르 105 mg(55% 수율)을 수득하였다.

$C_{22}H_{25}N_3O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.94; H, 6.64; N, 11.07.

실측치 : C, 69.87; H, 6.39; N, 11.10.

실시예 26

3,3'-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]이미노]비스[프로판산] 디메틸 에스테르의 제조

실시예 25에서 수득한 반응 생성물의 크로마토그래피중의 나중 분율은 부 생성물 3,3'-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]이미노]비스[프로판산] 디메틸 에스테르를 함유하고, 건조후에 52 mg (0.29 mmol) 이었다.

실시예 27

3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판산의 제조

MeOH 5 ml 중의 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판산 메틸 에스테르 (실시예 26) 110 mg (0.3 mmol)의 용액에 1N NaOH 5 ml를 가하고, 1 시간 동안 교반시키고, 이어서 1N NaOH 1 ml를 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 물, 이어서 1N HCl 2 ml를 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이것을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하여 3-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판 21 mg을 수득하였다.

실시예 28

3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판산 하이드라지드의 제조

EtOH 5 ml 중의 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]아미노]프로판산 메틸 에스테르 151 mg (0.4 mmol)에 하이드라진을 가하고 상기 혼합물을 1.0 시간 동안 환류시키고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물로 희석한 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 상기 EtOAc용액을 포화 NaCl용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다.

실시예 29

6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-4-메톡시페닐]-2-프로파논.

실시예 1, A의 방법에 의하여, 5-메톡시-2-메틸아닐린 12 g(87 mmol)을 디-t-부틸 디카보네이트 19 g (87 mmol)과 반응시키고, 반응 혼합물을 농축하여 N-t-부톡시카보닐-5-메톡시-2-메틸아닐린 16.4 g (80% 수율)을 수득하였다. 상기 물질 (69 mmol)을 1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산 106 ml, 이어서 N-메톡시-N-메틸아세트아미드 7.1 g (69 mmol)과 반응시키고 (실시예 9, B에 기술한 바와 같이), EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-4-메톡시페닐]-2-프로파논 13.8 g (72% 수율)을 수득하였다.

$C_{15}H_{21}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01.

실측치 : C, 63.80; H, 7.32; N, 5,48.

B. 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산 아미드.

실시예 9, C의 방법을 사용하여, 1-[2-(t-부톡시카보닐 아미노)-4-메톡시페닐]-2-프로판은 13.7 g (49 mol)을 트리플루오로아세트산 20 ml와 반응시키고, 반응 생성물을 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 정제되지않은 6-메톡시-2-메틸-1H-인돌 4.8 g (61% 수율)을 수득하였다. 실시예 6, A의 방법에 의해, 상기 물질 (30 mmol)을 60% NaH/광물성유 1.2 g (30 mmol) 및 DMF중의 벤질 브로마이드 3.6 ml와 반응시키고, 25% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌 1.77 g(63% 수율)을 수득하였다. 실시예 16, C의 방법에 의해 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌 1.97 g (8 mmol)을 옥살릴 클로라이드 0.73 ml (8.4 mmol), 이어서 암모니아와 반응시키고 EtO

Ac에서 결정화시켜 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산 아미드 0.875 g (34% 수율)을 수득하였다.

융점 : 230-234 ℃

$C_{19}H_{18}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69.

실측치 : C, 70.11; H, 5.71; N, 8.70.

C. 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드.

EtOH를 용매로 사용하여, 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리옥실산 아미드 (실시예 16) 4.15 g (12.9 mmol)을 실시예 17, A의 방법을 사용하여, $NaBH_4$ 0.605 g (16 mmol)과 반응시키고, 조 생성물을 EtOAc 및 물로 세척하여 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드 2.6134 g (63% 수율)을 수득하였다.

융점 : 196-l98 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.35; H, 6.22; N, 8.64.

실측치 : C, 70.49; H, 6.23; N, 8.85.

D. 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 17, B의 방법을 사용하여, 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-글리콜산 아미드 720 mg (2.2 mmol), 트리에틸실란 0.4 mℓ (2.5 mmol) 및 트리플루오로아세트산 10 mℓ를 반응시키고, 상기 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (33% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하고, 염화 메틸렌/MeOH에서 결정화시켜 6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 164 mg(24% 수율)을 수득하였다.

융점 : 136-139 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

실측치 : C, 73.72; H, 6.57; N, 9.00.

실시예 30

6-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

6-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.53 g (5 mmol)의 용액에 염화 메틸렌중의 1M BBr_3 20 mℓ (20 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc용액을 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축시킨다. 상기 잔사를 5% MeOH/염화 메틸렌을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 6-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 658 mg (45% 수율)을 수득하였다.

융점 : 174-179 ℃

$C_{18}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.45; H, 6,16; N, 9.52.

실측치 : C, 72.43; H, 6.08; N, 9.92.

실시예 31

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르의 제조

6-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 294 mg (1 mmol)의 용액을 60% NaH/광물성유 40 mg (1 mmol)과 반응시키고, 1 시간후, 에틸 4-브로모부티레이트 0.15 mℓ (1 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc용액을 NaCl 용액으로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 EtOAc를 용출액으로 사용하여 크로마토그래피하고, CH_2Cl_2/MeOH/헥산에서 결정화시켜 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 228 mg (76% 수율)을 수득하였다.

융점 : 126-133 ℃

$C_{24}H_{28}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.57; H, 6.91; N, 6.86.

실측치 : C, 70.47; H, 6.97; N, 6.80.

실시예 32

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]부탄산의 제조

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 100 mg (0.245 mmol)의 용액 및 EtOH 5 mℓ중의 1N NaOH 2 mℓ를 1.5 시간 동안 교반시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 수성층을 1N HCl로 pH가 6이 되도록 산성화시키고, EtOAc으로 추출하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 MeOH/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]부탄산 44 mg (47% 수율)을 수득하였다.

융점 : 180-184 ℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.68; H, 6.38; N, 6.37.

실시예 33

5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]펜탄산 에틸 에스테르의 제조

실시예 33의 방법을 사용하여, 6-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 147 mg (0.5 mmol)을 60% NaH/광물성유 20 mg (0.5 mmol) 및 에틸 5-브로모발레레이트 0.08 mℓ (0.05 mmol)와 반응시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피 (처음에는 50% EtOAc/헥산을, 이어서 EtOAc을 용출액으로 사용)하고 MeOH/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]펜탄산 에틸 에스테르 150 mg (71% 수율)을 수득하였다.

융점 : 123-135 ℃

$C_{25}H_{30}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.07; H, 7.16; N, 6.63.

실측치 : C, 71.20; H, 7.15; N, 6.73.

실시예 34

5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]펜탄산의 제조

실시예 34에서와 같이, 5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]펜탄산 에틸 에스테르 100 mg (0.24 mmol)을 1N NaOH 2 mℓ로 가수분해시키고, MeOH/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 5-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-6-일]옥시]펜탄산 53 mg (56% 수율)을 수득하였다.

융점 : 103-107 ℃

$C_{23}H_{26}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.03; H, 6.64; N, 7.10.

실측치 : C, 69.78; H, 6.81; N, 7.34.

실시예 35

4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸아닐린.

실시예 1, A의 방법에 의하여, 3-메톡시-2-메틸아닐린 25.8 g(188 mmol)을 디-t-부틸 디카보네이트 41 g (188 mmol)과 반응시키고, 25% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸아닐린 16.4 g (80% 수율)을 수득하였다.

$C_{13}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90.

실측치 : C, 64.31; H, 7.76; N, 6.58.

B. 4-메톡시-2-메틸-1H-인돌.

실시예 9, B에 기술된 바와 같이, N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸아닐린 43 g (0.18 mol)을 헥산중의 1.3M s-부틸 리튬 280 mℓ, 이어서, N-메톡시-N-메틸아세트아미드 18.5 g (0.18 mmol)과 반응시켜 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-6-메톡시페닐]-2-프로판 및 출발 아닐리드의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물을 염화 메틸렌 100 mℓ 및 트리플루오로아세트산 40 mℓ에 용해시키고, 총 26 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하고, CH_2Cl_2/헥산에서 결정화시켜 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌 13.9 g을 수득하였다.

융점 : 80-86 ℃

$C_{10}H_{11}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

실측치 : C, 74.11; H, 7.08; N, 8.47.

C. 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, C의 방법을 사용하여, 4-메톡시-2-메틸-1-1H-인돌 13.9 g (86 mmol), 1.6M n-부틸 리튬/헥산 54 mℓ (86 mmol) 및 1M $ZnCl_2$/에테르 86 mℓ (86 mmol)를 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토 그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 11.2 g (53% 수율)을 수득하였다.

융점 : 117-121 ℃

$C_{14}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66.

실측치 : C, 68.29; H, 6.98; N, 5.73.

D. 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 16, B의 방법을 사용하여, 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 7.4 g (30 mmol), 60% NaH/광물성유 1.2 g (30 mmol) 및 벤질 브로마이드 3.6 mℓ (30 mmol)을 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피하고, MeOH/헥산에서 결정화시켜 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 6.16 g (61% 수율)을 수득하였다.

융점 : 75-80 ℃

$C_{21}H_{23}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15.

실측치 : C, 74.93 H, 6.66; N, 4.02.

E. 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

EtOH 40mℓ 중의 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.8 g (8.3 mmol) 및 하이드라진 10 mℓ의 용액을 16 시간 동안 가열환류시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 NaCl 용액으로 세척하고. $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 MeOH에서 결정화시켜 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 2.0 g (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : 145-147 ℃

$C_{19}H_{21}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.56; H, 6.55; N, 12.99.

실측치 : C, 70.82; H, 6.67; N, 13.16.

F. 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 2.0 g (6.2 mmol) 및 레이니 니켈 약 1 g의 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 염화 메틸렌을 가하고, 여과시켰다.

여액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 5% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용하여 4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.5 g (79% 수율)을 수득하였다.

융점 : 145-146 ℃

$C_{19}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.08; H, 6.54; N, 9.08.

실측치 : C, 75.09; H, 6.48; N, 9.20.

실시예 36

4-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

4-메톡시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.45 g (4.7 mmol) 및 염화 메틸렌 중의 1M BBr_3 14.1 mℓ (14.1 mmol)의 용액을 실시예 2, C에 기술된 바에 따라 반응시키고, 실리카상에서 크로마토그래피 (EtOAc/헥산, 이어서 EtOAc를 용출액으로 사용)하여 4-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 908 mg (66% 수율)을 수득하였다.

융점 : 200-208 ℃

$C_{18}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

실측치 : C, 73.70; H, 6.420; H, 9.52.

실시예 37

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르의 제조

4-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 294 mg (1 mmol)의 용액을 60% NaH/광물성유 40 mg (1 mmol)과 반응시키고, 1 시간후에 에틸 4-브로모아세테이트 0.15 mℓ (1 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 상시 EtOAc 용액을 NaCl 용액으로세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH/헥산에서 결정화시켜 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르를 총 235 mg (58% 수율)을 수득하였다.

융점 : 115-116 ℃

$C_{24}H_{28}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.57; H, 6.91; N, 6.86.

실측치 : C, 70.68; H, 6.97; N, 7.02.

실시예 38

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]부탄산의 제조

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 100 mg (0.245 mmol) 및 EtOH 5 mℓ중의 1N NaOH 2 mℓ를 3 시간 동안 교반시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 수성층을 1N HCl로 pH 6으로 산성화시키고, EtOAc으로 추출하고, EtOAc 용액을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하여 침전을 형성시키고, 상기 침전을 분리시키고, MeOH로 세척하여 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]부탄산 40mg (42% 수율)을 수득하였다.

융점 : 192-193 ℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 68.17; H, 6.05; N, 6.99.

실시예 39

2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르의 제조

실시예 37의 방법을 사용하여, 4-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 294 mg (1 mmol)을 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 0.10 mℓ (1 mmol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산, EtOAc 이어서, 2% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 278 mg (76% 수율)을 수득하였다.

융점 : 206-208 ℃

$C_{24}H_{22}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.84; H, 6.05; N, 6.65.

실측치 : C, 69.06; H, 5.87; N, 7.40.

실시예 40

2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산의 제조

2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)- 1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 100mg (0.245 mmol) 및 EtOH 5 ml중의 1N NaOH 2 ml를 2.0 시간 동안 교반시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 수성층을 1N HCl로 pH 6으로 산성화시키고, EtOAc으로 추출하고, EtOAc 용액을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH에서 결정화시켜 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시] 아세트산 54 mg (57% 수율)을 수득하였다.

융점 : 225-227℃

$C_{20}H_{20}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68,17; H, 5.72; N, 7.95.

실측치 : C, 68.35; H, 5.79; N, 7.94.

실시예 41

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산의 제조

A. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

실시예 39에 기술된 방법을 사용하여, 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 147 mg (0.5 mmol)을 60% NaH/광물성유 20 mg (0.5 mmol) 및 이어서 3-브로모프로필인산디메틸 에스테르 80 mg (0.5 mmol)과 반응시켰다. 최종 생성물을 MeOH/헥산에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 126 mg (57% 수율)을 수득하였다.

융점: 136-138 ℃

$C_{23}H_{29}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.15; H, 6.58; N, 6.30.

실측치 : C, 61.09; H, 6.71; N, 5.94.

B. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산.

염화 메틸렌 2ml 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]프로필]인산 디메틸 에스테르 100 mg (0.23 mmol) 및 브로모트리메틸실란 0.24 ml (1.8 mmol)을 18 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, MeOH 5 ml를 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 상기 잔사를 EtOAc/MeCN/HOAc/H_2O에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 40 mg (42% 수율)을 수득하였다.

융점 : 201-203 ℃

$C_{21}H_{25}N_2O_5$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 60.57; H, 6.05; N, 6.73.

실측치 : C, 60.53; H, 6.08; N, 6.74.

실시예 42

2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 벤질 에스테르.

사염화탄소 75 ㎖ 중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 벤질 에스테르 910 mg (2.5 mmol)에 N-브로모숙신이미드(450 mg, 2.5 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. $Na_2S_2O_3$ 용액, 물, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 CCl_4를 제거하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (염화 메틸렌을 용출액으로 사용)하고, 에테르/헥산에서 결정화시켜 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 벤질 에스테르 765 mg (67% 수율)을 수득하였다.

융점 : 89-90 ℃

$C_{25}H_{22}BrNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.66; H, 4.78; N, 3.02.

실측치 : C, 64,43; H, 4.75; N, 2.96.

B. 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

벤젠 20 ㎖ 중의 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 벤질 에스테르 120 mg (0.26 mmol) 및 0.67M $(CH_3)_2AlNH_2$ 2 ㎖를, 추가의 알루미늄 시약을 주기적으로 가하면서, 23.5 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 얼음위에 붓고, 1N HCl로 분해시키고, EtOAc로 추출하였다. 추출액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카상에서 크로마토그래피 (구배 CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 100 mg (100% 수율)을 수득하였다.

융점 : 172-174 ℃

$C_{18}H_{17}BrN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 57.92; H, 4.59; N, 7.50; Br, 21.41.

실측치 : C, 57,71; H, 4.56; N, 7.42; Br, 21.67.

실시예 43

4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

염화 메틸렌 100 mℓ 중의 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (2,4-디브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드로 많이 오염되어있다) 600 mg (1.6 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 10mℓ의 용액을 2.5 시간 동안 교반하고, 1N HCl 100 mℓ를 가하고, 잘 교반하고, 이어서 CH_2Cl_2 층을 분리시켰다. 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (1% $MeOH/CH_2Cl_2$ → 4% $MeOH/CH_2Cl_2$을 용출액으로 사용)하여 먼저의 분획에서 2,4-디브로모-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (115 mg)를, 나중의 분획에서 2-브로모-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (115 mg)를 수득하였다. 나중 분획으로부터의 물질(100 mg, 0.28 mmol)을 DMSO 20 mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 20 mg을 가하고, 10분 후에 에틸 4-브로모부티레이트 0.1 mℓ을 가하였다. 85 ℃에서 1.25 시간 동안 가열하고, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (1% $MeOH/CH_2Cl_2$ → 3% $MeOH/CH_2Cl_2$을 용출액으로 사용)하여 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르를 오일로 80 mg 수득하였다. 상기 물질을 ETOH 20 mℓ에 용해시키고, 2N NaOH 1 mℓ를 가하고, 상기 혼합물을 19 시간 동안 교반하였다. 1N HCl로 산성화시킨후, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 상기 EtOAc 용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOH/에테르에서 결정화시켜 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 80 mg을 수득하였다.

$C_{21}H_{21}BrN_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29.

실측치 : C, 41.71; H, 3.76; N, 4,50.

실시예 44

5-하이드록시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

실시예 2, C에 기술한 바와 같이 5-메톡시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 12) 600mg (1.6 mmol)를 1M BBr_3/CH_2Cl_2 10mℓ과 반응시켜 정제되지 않은 5-하이드록시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 440 mg (64% 수율)을 수득하였다.

$C_{18}H_{18}N_2O_2S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58; S, 9.82.

실측치 : C, 66.45; H, 5.55; N, 8.29; S, 9.72.

실시예 45

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르의 제조

5-하이드록시-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 46) 465 mg (1.4 mmol), 60% NaH/광물성유 60 mg (1.5 mmol) 및 에틸 4-브로모부티레이트 0.25 mℓ (1.7 mmol)의 용액을 실시예 45에서와 같이 반응시켰다. 상기 조 생성물을 EtOH/에테르로 세척한 후, 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 510 mg (83% 수율)을 수득하였다.

융점: 109-111 ℃

$C_{24}H_{28}N_2O_4S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.43; H, 6.41; N, 6.36; S, 7.28.

실측치 : C, 65.24; H, 6.44; N, 6.12; S, 7.30.

실시예 46

4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조

실시예 45에서 기술한 바와 같이, 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 (실시예 47)을 THF 5 ml 및 EtOH 15ml 중의 5N NaOH 1 ml로 가수분해시켰다. 상기 조 생성물을 EtOH/에테르로 세척하여, 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 195 mg (85% 수율)을 수득하였다.

융점 : 187-188℃

$C_{22}H_{24}N_2O_4S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.05; H, 5.86; N, 6.79; S, 7.77.

실측치 : C, 63.81; H, 5.89; N, 6.80; S, 7.66.

실시예 47

5-(4-아미노-4-옥소부톡시)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

0.6M $(CH_3)_2AlNH_2$/벤젠 10 ml를 벤젠중의 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시] 부탄산에틸 에스테르 (실시예 46) 200 mg (0.45 mmol)에 가하고, 상기 반응물을 50℃에서 1.75 시간동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각 시킨후, 얼음으로 분해시키고, 1N HCl을 가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 포화 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOH/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 5-(4-아미노-4-옥소부틸)-2-(메틸티오)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 155 mg (84% 수율)을 수득하였다.

융점 : 185 ℃

$C_{22}H_{25}N_3O_3S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.21; H, 6.12; N, 10.21; S, 7.79.

실측치 : C, 64.42; H, 6.54; N, 8.97; S, 7.11.

실시예 48

5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 5-에톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 6, A에 기술된 방법을 사용하여 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.0 g (8.12 mmol)을 60% NaH/광물성유 0.325 g 및 테트라데실 브로마이드 1.84 g (8.1 mmol)과 반응시키고 실리카 상에서 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.66 mg (46% 수율)을 수득하였다.

$C_{28}H_{45}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.80; H, 10.22; N, 3.16.

실측치 : C, 75.93; H, 10.32; N, 3.28.

B. 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산.

MeOH 25 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.60 g (3.6 mmol) 및 1N NaOH 10 ㎖의 용액을 16 시간동안 교반하고, 1N HCl로 산성화시키고, 침전을 여과하여 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산 1.36 g(90% 수율)을 수득하였다.

융점 : 105-107 ℃

$C_{26}H_{41}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.40; H, 9.94; N, 3.37.

실측치 : C, 76.96; H, 10.37; N, 3.57.

C. 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드.

옥살릴 클로라이드 (1㎖)를 염화 메틸렌 50 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트산 1.36 g (3.2 mmol)및 DMF 1 방울에 가하고, 1시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 THF 50 ㎖에 용해시키고, 무수 암모니아를 0.5시간 동안 기포로 통과시켰다. EtOAc로 희석한 후, 상기 혼합물을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (2% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드 0.42 mg (32% 수율)을 수득하였다.

융점 : 117-118 ℃

$C_{26}H_{42}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76.

실측치 : C, 74.41; H, 9.67; N, 7.67.

실시예 49

4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A, 5-하이드록시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-3-아세트아미드.

염화 메틸렌 30 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 14, C) 300 mg (0.75 mmol)을 1N BBr_3/CH_2Cl_2 2 ㎖와 반응시키고 상기 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc 100 ㎖에 붓고, 상기 유기층을 분리시키고, Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 정제하지 않은 5-하이드록시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드 300 mg을 수득하였다.

$C_{25}H_{40}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.96; H, 10.06; N, 6.99.

실측치 : C, 74.51; H, 9.55; N, 8.31.

B. 4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

5-하이드록시-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-3-아세트아미드 (300 mg, 0.75 mmol)를 DMF 10 ㎖에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다.

이어서, 에틸 4-브로모부티레이트 0.143 ㎖ (1.0 mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 20 시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 물로 4회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOH/물에서 결정화시켜 4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 0.12 mg (31% 수율)을 수득하였다.

융점 : 77-78 ℃

$C_{31}H_{50}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.34; H, 9.79; N, 5.44.

실측치 : C, 71.13; H, 9.63; N, 5.17.

C. 4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

MeOH 20 ㎖ 중의 4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 120 mg (0.233 mmol)과 5N NaOH 1 ㎖의 용액을 1시간동안 가열 환류시키고, 냉각시키고, 물 100 ㎖에 붓고, 5N HCl 로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, EtOAc 용액을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH 에서 결정화시켜 4-[[2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-테트라데실-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 50 mg(44% 수율)을 수득하였다.

융점 : 159-161℃

$C_{29}H_{46}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.57; H, 9.53; N, 5.76.

실측치 : C, 71.44; H, 9.39; N, 5.70.

실시예 50

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시 부탄산의 제조.

A. 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르를 DMF 25 ㎖에 용해시키고 60% NaH/광물성유 0.3 g (7.5 mmol)을 가하였다. 0.25 시간후, 헥실 요오다이드 1.1 ㎖ (7.5 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물로 세척하였다. Na_2SO_4 상에서 건조시킨후, 감압하에 용액을 농축하고 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.01 g(61% 수율)을 수득하였다.

$C_{20}H_{29}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36.

실측치 : C, 70.31; H, 8.68; N, 3.93.

B. 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

얼음-물 액조로 온도를 5 내지 7 ℃로 유지하면서, 2M $Al(CH_3)_3$/톨루엔 용액 (15 mℓ, 0.03 mol)을 염화 암모늄 1.61 g (0.03 mol)에 서서히 가하였다. 상기 액조를 제거하고, 반응 혼합물을 0.5 시간동안 교반하고, 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.01 g (2.05 mmol)를 가하였다. 16 시간 동안 교반한 후, 물 10 mℓ을 조심스럽게 가하고, 상기 혼합물을 1N HCl 및 많은 부피의 EtOAc에 가하였다. 상기 유기 층을 분리시키고, 물, 중탄산 나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 상기 잔사를 MeOH/물에서 결정화시켜 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.37 g (40% 수율)을 수득하였다.

융점 : 120-121 ℃

$C_{18}H_{25}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71 49; H, 8.67; N, 9.26.

실측치 : C, 71.64; H, 8.54; N, 9.21.

C. 1-헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

염화 메틸렌 30 mℓ중의 1M BBr_3/CH_2Cl_2 1 mℓ 및 1-헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.24 g (0.79 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 상기 용액을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 용매를 제거하여 1-헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.23 g을 을 수득하였다.

D. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

1-헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (230 mg, 0.8 mmol)을 DMF 10 mℓ에 용해시키고 60% NaH/광물성유 26 mg(0.8 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 에틸 4-브로모 부티레이트 0.115 mℓ (0.8 mmol)을 가하고, 96 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축하고 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 170 mg (53% 수율)을 수득하였다.

융점 : 69-71℃

$C_{23}H_{34}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.63; H, 8.51; N, 6.96.

실측치 : C, 68.90; H, 8.59; N, 6.80.

E. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

MeOH 20 mℓ중의 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 170 mg (0.42 mmol) 및 5N NaOH 1 mℓ의 혼합물을 2.5 시간 동안 가열환류시키고, 냉각시키고, 물위로 붓고, 5N HCl로 강산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고 MeOH에서 결정화시켰다. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 37 mg (24% 수율)을 수득하였다.

융점 : 169-170 ℃

$C_{21}H_{30}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.35; H, 8.07; N, 7.48.

실측치 : C, 67.59; H, 8.06; N, 7.42.

실시예 51

5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 50, A에 기술된 방법을 사용하여, 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.47 g (0.01 mol)을 60% NaH/광물성유 0.48 g (0.012 mol)과 반응시키고, 이어서, 요오도옥탄 2.17 mℓ (0.012 mmol)와 반응시켰다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르를 오일로 1.85 g (51 % 수율) 수득하였다.

$C_{22}H_{33}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.50; H, 9.25; N, 3.90.

실측치 : C, 73.47; H, 9.33; N, 3.83.

B. 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

에탄올 125 mℓ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.8 g (5 mmol) 및 하이드라진 3 mℓ의 혼합물을 16 시간 동안 가열환류시켰다. 상기 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 감압하에 용매를 제거하고 잔사를 EtOH/물에서 결정화시켜 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.29 g (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : 135-136 ℃

$C_{20}H_{31}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.53; H, 9.04; N, 12.16

실측치 : C, 69.69; H, 9.07; N, 11.89.

C. 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

메탄올 60 중의 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.27 g (3.68 mmol) 및 레이니 니켈 1 g의 혼합물을 3 시간동안 가열환류시키고, 냉각시키고, 용매를 붓고, 여과하였다. 여액을 농축하여 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드 1.03 g (85% 수율)을 수득하였다.

융점 ; 96-98℃

$C_{20}H_{30}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48.

실측치 : C, 72.48; H, 9.26; N, 8.33.

실시예 52

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A. 5-하이드록시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

염화 메틸렌 50 ㎖ 중의 5-메톡시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 5 ㎖의 용액을 24 시간 동안 교반하고, 물에 붓고, EtOAc 150 ㎖을 가하였다. 유기층을 분리시키고, $NaHCO_3$로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시킨후, 감압하에 용액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 5-하이드록시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드 316 mg (32% 수율)을 수득하였다.

B. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

실시예 50, D에 기술된 바와 같이, 5-하이드록시-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (316 mg, 1.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 240 mg (1.0 mmol)와, 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 0.143 ㎖ (1 mmol)와 반응시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 230 mg (53% 수율)을 수득하였다.

융점 : 80-85℃

$C_{25}H_{38}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.74; H, 8.90; N, 6.51.

실측치 : C, 67.56: H, 9.01; N, 5.95.

C. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

실시예 1, E의 방법을 사용하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르를 5N NaOH 2 ㎖로 가수분해시키고, 메탄올에서 결정화시켜 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-옥틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 97 mg (45% 수율)을 수득하였다.

$C_{23}H_{34}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68,63; H, 8.51; N, 6.96.

실측치 : C, 66.40; H, 8.30; N, 6.82.

실시예 53

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A. 1-데실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

염화 메틸렌 50 ml 중의 1M BBr_3/CH_2Cl_2 5 ml 및 1-데실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.98 g (2.73 mmol)의 혼합물을 실시예 50, C에서 기술한 바와 같이 반응시켜 정제되지 않은 1-데실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 0.81 g (60% 수율)을 수득하였다.

B. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

실시예 50, D에 기술된 바와 같이, 1-데실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (810 mg, 3.35 mmol)을 60% NaH/광물성유 96 mg (2.4 mmol)와, 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 0.32 ml (2.4 mmol)와 반응시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 590 mg (55% 수율)을 수득하였다.

융점 : 93-95 ℃

$C_{27}H_{42}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.71; H, 9.23; N, 6.11.

실측치 : C, 70.57; H, 9.03; N, 6.17.

C. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

MeOH 20 ml 중의 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 590 mg (1.3 mmol) 및 5N NaON 1.5 ml의 혼합물을 2.5 시간 동안 가열환류시키고, 냉각시키고, 물에 붓고, 5N HCl로 강산성화시켰다. 상기 침전을 여과하고, MeOH에서 재결정시켰다. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 430 mg (77% 수율)을 수득하였다.

융점 : 163-165 ℃

$C_{25}H_{38}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.74; H, 8.90; N, 6.51.

실측치 : C, 70.63; H, 8,83; N, 6.98.

실시예 54

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-사이클로헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A. 1-사이클로헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

염화 메틸렌 25 ml 중의 1M BBr_3/CH_2Cl_2 2 ml 및 1-사이클로헥실-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 330 mg (1.05 mmol)의 혼합물을 실시예 50, C에서 기술한 바와 같이 반응시켜 정제되지 않은 1-사이클로헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 300 mg을 수득하였다.

$C_{18}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33.

실측치 : C, 69,14; H, 7.60; N, 8.69.

B. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-사이클로헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

실시예 50, D에 기술된 바와 같이, 1-사이클로헥실-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (300 mg, 1.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol)와, 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 0.143 ml (1.0 mmol)와 반응시키고, 생성물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피 (2% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-사이클로헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 190 mg (46% 수율)을 수득하였다.

융점 : 92-94℃

$C_{24}H_{34}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76.

실측치 : C, 69.72; H, 8.33; N, 6.70.

C. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-사이클로헥실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

MeOH 20 ml중의 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 190 mg (0.46 mmol) 및 5N NaOH 2 ml의 혼합물을 2.5 시간 동안 가열환류시키고, 냉각시키고, 물에 붓고, 5N HCl로 강산성화시켰다. 상기 침전을 여과하고, MeOH에서 재결정시켰다. [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-데실-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 50 mg (28% 수율)을 수득하였다.

융점 : 212-214℃

$C_{22}H_{30}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25.

실측치 : C, 68.19; H, 7.54; N, 7.02.

실시예 55

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산의 제조.

A. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (988 mg, 4 mmol)을 60% NaH/광물성유(헥산으로 미리 세척하였다) 160mg(4 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간동안 교반하고, 2-(브로모메틸)비페닐 0.74 ml (4mmol)을 가하였다. 2 시간후, 물을 가하고, 상기 온합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 강에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 오일인 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.18 g (72% 수율)을 수득하였다.

B. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

EtOH 20 ml 중의 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (1.18 g, 2.86 mmol) 및 하이드라진 3 ml의 혼합물을 16시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.02 g을 수득하였다. EtOH 20 ml 중의 상기 물질 576 mg (1.44 mmol) 및 레이니 니켈 300 mg의 혼합물을 3 시간 동안 가열환류시켰다.

냉각후, 용매를 붓고, 상기 레이니 니켈을 염화 메틸렌으로 2회 세척하였다. 유기 용매를 합하여 감압하에 농축하고, 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc를 용출액으로 사용)하여 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드 369 mg(67% 수율)을 수득하였다.

C. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

CH_2Cl_2 20 ml 중의 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 369 mg (0.96 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 4 ml의 용액을 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축하고, EtOAc를 용출액으로 하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 295 mg (85% 수율)을 수득하였다.

D. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (295 mg, 0.8 mmol)를 DMF 10 ml 중의 NaH/광물성유 32 mg (0.8 mmol)에 가하고, 1 시간 동안 교반하고, (3-브로모프로필)인산 디메틸 에스테르 121 mg (0.8 mmol)을 첨가하고 5.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다.

상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (구배, EtOAc → 10% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]인산 디메틸 에스테르 140 mg (34% 수율)을 수득하였다.

E. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산.

CH_2Cl_2 2 ml 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]인산 디메틸 에스테르 (130 mg, 0.25 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 0.3 ml (3 mmol)를 16 시간 동안 교반하고, MeOH 5ml를 가하고 0.75 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/MeCN/HOAc/물에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 41 mg(85% 수율)을 수득하였다.

융점 : 200-202 ℃

$C_{27}H_{29}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.84; H, 5.94; N, 5.69.

실측치 : C, 65.56; H, 5.85; N, 5.74.

실시예 56

2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

CH_2Cl_2 100mℓ 중의 2-에틸-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(5.05 g, 15.7 mmol) 및 1M BBr_3 47 mℓ의 용액을 실시예 56, C에서 가술한바와 같이 반응시키고 EtOAc를 용출액으로하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 거품 형태의 2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 3.64 g (75% 수율)을 수득하였다.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

실측치 : C, 73.55; H, 6.40; N, 8.73.

실시예 57

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르의 제조.

실시예 50, D에 기술된 바와 같이, 2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르를 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol)과, 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 0.15 mℓ (1.0 mmol)와 반응시키고, 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소 에틸)-2-에틸-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 231 mg (55% 수율)을 수득하였다.

$C_{25}H_{30}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.07; H, 7.16; N, 6.63.

실측치 : C, 71.21; H, 7.24; N, 6.53.

실시예 58

[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

EtOH 10 mℓ 중의 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 200 mg (0.5 mmol) 및 1N NaOH 4 mℓ의 혼합물을 1.5 시간 동안 교반시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 1N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 건조시켰다.

(Na_2SO_4). 감압하에 용매를 제거하고, 상기 잔사를 에테르/MeOH로 교반하고, 불용성 물질을 여과시켜 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 120mg (61% 수율)을 수득하였다.

융점: 196-199℃

$C_{23}H_{26}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C 70.03; H, 6.64; N, 7.10.

실측치 : C, 69.96: H, 6.78; N, 6.85.

실시예 59

2-에틸-5-(4-하이드라지노-4-옥소부톡시)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

EtOH 5 ml 중의 [4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 211 mg (0.05 mmol) 및 하이드라진 1 ml 의 혼합물을 5 시간 동안 가열환류시켰다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH로 교반하고, 불용성 물질을 여과시켜 2-에틸-5-(4-하이드라지노-4-옥소부톡시)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 177mg (87% 수율)을 수득하였다.

융점 : 176-179 ℃

$C_{23}H_{28}N_4O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.63; H, 6.91; N, 13.72.

실측치 : C, 67.58; H, 7.01; N, 13.95.

실시예 60

5-(4-아미노-4-옥소부톡시)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-아세트아미드의 제조.

EtOH 15 ml 중의 2-에틸-5-(4-하이드라지노-4-옥소부톡시)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 150 mg (0.37 mmol) 및 레이니 니켈 15 ml 의 혼합물을 2 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각시킨후, EtOH를 붓고, 상기 레이니 니켈을 CH_2Cl_2로 2회 세척하였다. 합한 세척액을 여과하고, 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc → 10% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 5-(4-아미노-2-옥소부톡시)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 69mg (47% 수율)을 수득하였다.

융점 : 176-179 ℃

$C_{23}H_{27}N_3O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.20; H, 6.92; N, 10.68.

실측치 : C, 69.92; H, 7.13; N, 10.64

실시예 61

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]인산 디메틸 에스테르.

DMF 4 ml 중의 5-하이드록시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (308 mg, 1.0 mmol)를 60% NaH/광물성유(헥산으로 세척하였다) 40 mg (1.0 mmol)에 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 196 mg (0.85 mmol)을 첨가하고, 6.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EtOAc, 5% MeOH/EtOAc, 이어서, 10% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 269 mg (59% 수율)을 수득하였다.

$C_{24}H_{31}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.89; H, 6.82; N, 6.11.

실측치 : C, 62.72; H, 6.97; N, 6.29.

실시예 62

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산의 제조.

CH_2Cl_2 2 mℓ 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 (150 mg, 0.33 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 0.35 mℓ (2.6 mmol)을 16시간 동안 교반하고, MeOH 5mℓ를 가하고, 1.0 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/MeCN/HOAc/물에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 138 mg (97% 수율)을 수득하였다.

융점 : 194-196 ℃

$C_{22}H_{27}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 61.39; H, 6.32; N, 6.51.

실측치 : C, 61.35; H, 6.38; N, 6.35.

실시예 63

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르.

MeOH 10 mℓ 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르(162 mg, 0.35 mmol) 및 1N NaOH 5 mℓ를 5 시간 동안 가열환류하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 수성층을 1N HCl로 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르 120 mg (77% 수율)을 수득하였다.

$C_{23}H_{29}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.15; H, 6.58; N, 6.30.

실측치 : C, 63,15; H, 6.45; N, 4.81.

실시예 64

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-1-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산의 제조.

A. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (1.82 g, 7.4 mmol)를 NaH/광물성유 (핵산으로 미리 세척하였다) 296 mg(7.4 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, 3-클로로벤질 클로라이드 0.93 mℓ (74 mmol)를 가하였다. 21 시간후, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 오일 형태의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 2.13 g(75% 수율)을 수득하였다.

$C_{23}H_{24}ClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.48; H, 6.27; N, 6.63.

실측치 : C, 68.25; H, 6.52; N, 3.45.

B. 1-[(3-클로로페틸)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

에탄올 20 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.93 g (5 mmol) 및 하이드라진 5 ml를 19 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.144 g (62% 수율)을 수득하였다.

$C_{20}H_{22}ClN_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.60; H, 5.96; N, 11.30.

실측치 : C, 64.37; H, 6.13; N, 11.18.

C. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드.

에탄올 20 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 340 mg (0.92 mmol) 및 레이니 니켈 200 mg을 2.5 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후 용매를 붓고, 상기 레이니 니켈을 CH_2Cl_2으로 2회 세척하였다. 유기상을 합하여 여과시키고, 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EtOAc 용출액으로 사용)하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드 244 mg (74% 수율)을 수득하였다.

D. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드.

CH_2Cl_2 15 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드 226 mg (0.63 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 2.5 ml를 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다($MgSO_4$). 감압하에 농축한후, 상기 잔사를 EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 174 mg (81% 수율)을 수득하였다.

E. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르.

1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 170 mg (0.5 mmol)을 DMF 10 ml 중의 60% NaH/광물성유 20 mg (0.5 mmol)에 가하고, 1 시간 동안 교반하고, (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 121 mg (0.8 mmol)을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EtOAc, 이어서, 10% MeOH/EtOAc을 용출액으로 사용)하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르 99 mg (40% 수율)을 수득하였다.

F. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]프로필 포스폰산.

CH_2Cl_2 2 ml중의 [[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르 (99 mg, 0.2 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 0.21 ml (1.6 mmol)를 16 시간 동안 교반하고, MeOH 5 ml를 가하고, 0.75 시간동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/MeCN/HOAc/물에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 60 mg (65% 수율)을 수득하였다.

융점 : 203-205 ℃

$C_{22}H_{26}ClN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 56.84; H, 5.64; N, 6.03.

실측치 : C, 56.80; H, 5.68; N, 5.96.

실시예 65

4-(2-하이드라지노-2-옥소에톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

에탄올 20 ㎖ 중의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 (실시예 39) 484 mg (1.3 mmol) 및 하이드라진 2 ㎖를 16 시간 동안 가열환류시키고, 에탄올 10 ㎖을 가하고, 4 시간 동안 더 가열하고, 냉각시켰다. EtOAc 및 물을 가하고, 불용성 물질을 여과하였다. EtOAc 용액을 분리하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 잔사를 상기 침전과 합하여 4-(2-하이드라지노-2-옥소에톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 135 mg (91% 수율)을 수득하였다.

융점 : 207-210 ℃.

$C_{20}H_{22}N_4O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.56; H, 6.05; N, 15.29.

실측치 : C, 65.57; H, 6.14; N, 15.40.

실시예 66

4-(2-아미노-2-옥소에톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

에탄올 40 ㎖ 중의 4-(2-하이드라지노-2-옥소에톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 230 mg (0.63 mmol) 및 레이니 니켈 300 mg을 4 시간 동안 가열환류시켰다. 상기 혼합물을 냉각시켰다. EtOH를 붓고, 상기 촉매를 CH_2Cl_2으로 2회 세척하였다.

용매를 합하여 여과시키고, 농축하고, 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 4-(2-아미노-2-옥소에톡시)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 25 mg (11% 수율)을 수득하였다.

융점 : 190-207 ℃

$C_{20}H_{21}N_3O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96.

실측치 : C, 68.08; H, 6.55; N, 13.28.

실시예 67

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]메틸 포스폰산 디에틸 에스테르의 제조.

4-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(294 mg 1 mmol)를 CH_2Cl_2 2 ml 중의 NaH/광물성유 (헥산으로 미리 세척하였다) 296 mg (7.4 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 0.33 시간 동안 교반하고, 요오도메틸포스폰산 디에틸 에스테르 1.1 g (4 mmol)을 가하고, 24 시간 동안 교반을 계속하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc, 이어서, 10% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용)하여 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]메틸 포스폰산 디메틸 에스테르 206 mg (46% 수율)을 수득하였다.

실시예 68

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]메틸 포스폰산의 제조

CH_2Cl_2 2 ml 중의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]메틸 포스폰산 디에틸 에스테르 (206 mg, 0.46 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 0.49 ml (3.7 mmol)를 16시간 동안 교반하고, MeOH 5 ml를 가하고, 1.0 시간동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/McCN/HOAc/물에서 결정화시켜 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]메틸 포스폰산 52 mg (29% 수율)을 수득하였다.

융점 : 195-198 ℃

$C_{19}H_{21}ClN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 58.76; H, 5.45; N, 7.21.

실측치 : C, 58.52; H, 5.32; N, 7.26.

실시예 69

1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 65, A에 기술된 방법을 사용하여, 5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (실시예 35, C) (741 mg, 3 mmol)를 60% NaH/광물성유 120 mg (3 mmol), 이어서, 3-클로로벤질 클로라이드 0.38 ml (3 mmol)와 반응시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 790 mg (70% 수율)을 수득하였다.

융점 : 113-115 ℃.

$C_{21}H_{22}ClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.83; H, 5.96; N, 3.77.

실측치 : C, 70.39; H, 6.31; N, 3.82.

B. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

에탄올 10 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸 1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 780mg (2 mmol) 및 하이드라진 2 ml를 16 시간 동안 가열환류시키고, EtOAc/물에 붓고, EtOAc를 분리시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 농축시킨후, 상기 잔사를 MeOH와 교반하고, 불용성 물질을 여과시켜 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 698 mg (98% 수율)을 수득하였다.

융점 : 160-162 ℃

$C_{19}H_{20}ClN_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 63.77; H, 5.63; N, 11.74.

실측치 : C, 63.97; H, 5.70; N, 11.56.

C. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

에탄올 25 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 675 mg (1.9 mmol) 및 레이니 니켈 500 mg을 3.5 시간 동안 가열환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 에탄올을 붓고, 상기 촉매를 CH_2Cl_2으로 2회 세척하였다. 용매를 합하여 여과시키고, 감압하에 농축하고, 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 용출액으로 사용)하여 1-[(3-클로로페닐) 메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 503 mg (77% 수율)을 수득하였다.

융점 : 171-173℃

$C_{19}H_{19}ClN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.57; H, 5.59; N, 8.17.

실측치 : C, 66.79; H, 5.73; N, 8.17.

실시예 70

1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트 아미드의 제조.

CH_2Cl_2 20 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 483 mg (1.4 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 5.6 ml를 5 시간 동안 교반하고, 1M BBr_3/CH_2Cl_2 2 ml를 가하고, 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 50% EtOAc/헥산 → EtOAc)하여 1-[(3-클로로페닐) 메틸]-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 220 mg (48% 수율)을 수득하였다.

융점 : 173-177 ℃

$C_{18}H_{17}ClN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.75; H, 5.21; N, 8.52.

실측치 : C, 65.93; H, 5.32; N, 8.46.

실시예 71

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 에틸 에스테르의 제조.

DMF 6 ml 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (206 mg, 0.63 mmol)를 60% NaH/광물성유(미리 헥산으로 세척하였다) 25 mg (0.63 mmol)에 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 메틸 2-브로모아세테이트 0.06 ml (0.63 mmol)을 가하고, 2.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH와 교반하고 불용성 물질을 여과시켜 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 에틸 에스테르 184mg (73% 수율)을 수득하였다.

융점 : 180-183 ℃.

$C_{21}H_{21}ClN_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.92; H, 5.28; N, 6.99.

실측치 : C, 63.06; H, 5.29; N, 6.93.

실시예 72

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]메틸]아세트산 나트륨 염의 제조.

에탄올 10 ml 중의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로 페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 에틸 에스테르 (155 mg, 0.39 mmol) 및 1N NaOH를 0.5 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 침전을 여과시켜 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 나트륨 염 140 mg (88% 수율)을 수득하였다.

융점 : > 250 ℃.

$C_{20}H_{18}ClN_2O_4Na$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 58.76; H, 4.44; N, 6.85.

실측치 : C, 59.01; H, 4.55; N, 6.75.

실시예 73

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 나트륨 염의 제조.

A. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (1 g, 4 mmol)를 NaH/광물성유 (핵산으로 미리 세척하였다) 160 mg (4 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 1.0 시간 동안 교반하고, 2-(브로모 메틸)비페닐 0.13 ml (4 mmol)를 가하였다. 3 시간후, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 오일 형태의 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 에틸 에스테르 1.18 g(71% 수율)을 수득하였다.

B. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

에탄올 20 ml 중의 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 1.18 g (2.9 mmol) 및 하이드라진 3 ml를 15시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후, 물을 가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc, 이어서 10% MeOH/EtOAc을 용출액으로 사용)하여 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 646 g (56% 수율)을 수득하였다.

융점 : 148-150 ℃.

$C_{25}H_{25}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52.

실측치 : C, 75.14; H, 6.40; N, 10.63.

C. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

에탄올 20 ml 중의 상기 물질 및 576 mg (1.44 mmol) 및 레이니 니켈 300 mg을 3 시간 동안 가열환류시켰다. 냉각후 용매를 붓고, 상기 레이니 니켈을 CH_2Cl_2으로 2회 세척하였다. 유기상을 합하여 여과시키고, 감압하에 농축하고, 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 물로 세척하였다. 건조시킨후 ($MgSO_4$), 감압하에 EtOAc를 제거하여 잔사로서 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 437 mg (71% 수율)을 수득하였다.

융점 : 173-175 ℃.

$C_{25}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29.

실측치 : C, 78.94; H, 6.27; N, 7.35.

D. 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드.

CH_2Cl_2 10 ml 중의 1-([l,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 430 mg (1.1 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 4.4 ml를 5.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 EtOAc에 재용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 건조 시켰다($MgSO_4$). 감압하에 농축한후, 상기 잔사를 EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 400 mg (98% 수율)을 수득하였다.

E. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-4-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트아미드 (400 mg, 1.08 mmol)을 DMF 5 ml 중의 60% NaH/광물성유 43 mg (1.08 mmol)에 가하고, 1 시간 동안 교반하고, 메틸 2-브로모아세테이트 43 mg (1.08 mmol)을 가하고, 19 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50% MeOH/EtOAc을 용출액으로 사용)하여 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 319 mg (67% 수율)을 수득하였다.

F. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 나트륨 염.

메탄올 15 ml 중의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르(319 mg, 0.72 mmol) 및 1N NaOH 5 ml를 0.5 시간 동안 가열환류시키고, EtOAc/물을 가하고, 불용성 물질을 여과하여, [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)-2-메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 나트륨 염 244 mg (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : > 250 ℃

$C_{26}H_{23}N_2O_4Na$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.35; H, 5.15; N, 6.22.

실측치 : C, 69.10; H, 5.36; N, 5.94.

실시예 74

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산의 제조.

A. N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸아닐린.

테트라하이드로푸란 400 ml 중의 3-메톡시-2-메틸아닐린(44.4 g, 344 mmol) 및 디-t-부틸 카보네이트의 75 g (344 mmol)의 용액을 4시간 동안 가열환류시켰다. 감압하에 농축한 후, 상기 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 1N 시트르산 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 상기 잔사를 헥산에서 결정화시켜 N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸아닐린 64.5 g(84% 수율)을 수득하였다.

융점 : 56-57 ℃

$C_{13}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90.

실측치 : C, 63.32; H, 7.83; N, 5.56.

B. 2-에틸-4-메톡시-1H-인돌.

드라이 아이스-에탄올 액조를 가지고 온도를 -40 ℃ 이하로 유지하면서, THF 250 ml 중의 N-t-부톡시카보닐-3-메톡시-2-메틸 아닐린 (21.3 g, 0.09 mol)에 1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산 (140 ml, 0.18 mol) 용액을 서서히 가하였다. 상기 액조를 제거하고, 온도가 0℃로 올리고, 이어서, 액조를 교체하였다. 온도가 -60 ℃로 내려간 후, 동부피의 THF 중의 N-메톡시-N-메틸프로판아미드 18.5 g (0.18 mol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 냉각조를 제거하고 18 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 에테르 300 ml와 0.5N HCl 400 ml의 혼합물에 부었다. 상기 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 정제되지 않은 1-[2-(t-부톡시카보닐아미노)-6-메톡시틸페닐)-2-부타논 25.5 g을 수득하였다. 상기 물질을 CH_2Cl_2 250 ml 및 트리플루오로 아세트산 50 ml 중에 용해시키고, 총 17 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시키고, EtOAc 및 물을 잔류 오일에 가하였다. 상기 EtOAc를 분리시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 상기 잔사를 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 3회 크로마토그래피하여 2-에틸-4-메톡시-1H-인돌 13.9 g을 수득하였다.

$C_{11}H_{13}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.40; H, 7.48: N, 7.99.

실측치 : C, 74.41; H, 7.64; N, 7.97.

C. 2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌.

2-에틸-4-메톡시-1H-인돌 (4.2 g, 24 mol)을 DMF 30 mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 960 mg (24 mmol)을 가하였다. 1.5 시간 후, 벤질 브로마이드 2.9 mℓ (24 mmol)를 가하였다. 4 시간후, 상기 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 상기 EtOAc를 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌 3.1 g (49 %)을 수득하였다.

D. 2-에틸-4-메톡시-α-옥소-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

옥살릴 클로라이드 (0.87mℓ, 10 mmol)를 염화 메틸렌 25 mℓ중의 2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌 2.6 g (9.8 mmol)에 가하고, 3시간 동안 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2 25 mℓ에 재용해시키고, 무수 암모니아를 0.25 시간 동안 기포로 통과시키고, 상기 혼합물을 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/물과 교반하고, 불용성 물질을 여과하였다. 여액으로부터의 EtOAc를 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 상기 잔사를 에테르로 세척하고, 상기 여과된 물질을 합하여 2-에틸-4-메톡시-α-옥소-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.19g (36% 수율)을 수득하였다.

융점 : 193-199 ℃

$C_{20}H_{20}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33.

실측치 : C, 66.22; H, 6.16; N, 10.42.

E. 2-에틸-4-메톡시-α-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

2-에틸-4-메톡시-α-옥소-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1 g (3 mmol), $NaBH_4$ 142 mg (3.75 mmol) 및 에탄올 100 mℓ의 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 감압하에 증발시켰다. 상기 잔사를 EtOAc/물중에 용해시키고, 상기 EtOAc를 분리시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축하고, 상기 잔사를 에테르로 교반하였다. 상기 불용성 물질을 여과하여 2-에틸-4-하이드록시-α-1-(페닐메틸)-1H-인돌-아세트아미드 893 mg (88% 수율)을 수득하였다.

융점 : 160-162℃.

$C_{20}H_{22}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.

실측치 : C, 70.76; H, 6.55; N, 8.11.

F. 2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

트리플루오로아세트산 10 mℓ중의 2-에틸-4-메톡시-α-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 875 mg (2.6 mmol) 및 트리에틸실란 0.51 mℓ (3.32 mmol)의 용액을 16 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc/물에 용해시키고, EtOAc를 분리시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 상기 잔사를 50% EtOAc/헥산, 이어서 EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 521 mg (62% 수율)을 수득하였다.

융점: 152-154℃

$C_{20}H_{20}N_2O$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

실측치 : C, 74.24; H, 6.90; N, 8.72.

G. 2-에틸-4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

2-에틸-4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(483 mg, 1.5 mmol)및 BBr_3 6 ㎖를 실시예 56, C에 기술한 바와 같이 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc를 용출액으로 사용)하여 2-에틸-4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 156 mg (34% 수율)을 수득하였다.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

실측치 : C, 69.23; H, 6.09; N, 8.24.

H. 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르.

2-에틸-4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(135 mg, 0.44 mmol)를 DMF 5 ㎖중의 NaH/광물성유 17.6 mg (0.44 mmol)에 가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 메틸 2-브로모아세테이트 0.04 ㎖ (0.44 mmol)를 가하고, 5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 상기 잔사를 여과된 물질과 합하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 119 mg (71% 수율)을 수득하였다.

$C_{22}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.65; H, 6.41; N, 7.35.

I. 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산.

MeOH 6 ㎖ 중의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 100 mg(0.26 mmol) 및 1N NaOH 2 ㎖의 혼합물을 가열하여 모든 물질을 용해시키고, 이어서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc을 가하고, 상기 수성층을 분리시키고, 1N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc를 가하였다. 불용성 물질을 여과하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 여과된 물질과 합하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 90 mg(95% 수율)을 수득하였다.

융점 : 220-222 ℃.

$C_{21}H_{22}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65.

실측치 : C, 67.52; H, 5.67; N, 8.46.

실시예 75

2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산의 제조.

A. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌.

2-에틸-4-메톡시-1H-인돌 (7.65 g, 44 mmol)을 DMF 50 mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 1.76 g (44 mmol)을 가하였다. 0.75 시간 후, 3-클로로벤질 클로라이드 5.6 mℓ (24 mmol)을 가하였다. 18 시간 후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 희석하였다. EtOAc를 합하여, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 20% EtOAc/헥산을 용출액으로, 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌 1.61 g (12% 수율)을 수득하였다.

B. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-옥소-1H-인돌-3-아세트아미드.

옥살릴 클로라이드 (0.5 mℓ, 5.3 mmol)를 CH_2Cl_2 20 mℓ 중의 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌 (1.6 g, 5.3 mmol) 및 암모니아와 실시예 75, C에 기술된 방법에 따라 반응시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc를 용출액으로 사용) 처리하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-옥소-1H-인돌-3-아세트아미드 1.47 g, (75% 수율)을 수득하였다.

융점 : 124-129 ℃

$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.78; H, 5.16; N, 7.55.

실측치 : C, 64.72; H, 5.16; N, 7.66.

C. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 75, E에 기술된 방법을 사용하여, 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-옥소-1H-인돌-3-아세트아미드 750mg (2 mmol)과 $NaBH_4$ 95 mg (2.5 mmol)을 반응시키고 CH_2Cl_2으로 세척하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 290 mg (39 %)을 수득하였다.

융점 : 134-136 ℃.

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 64.43; H, 5.68; N, 7.51.

실측치 : C, 65.61; H, 5.81; N, 11.24.

D. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 74, F의 방법에 의하여, 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-α-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 280 mg(0.75 mmol)을 트리플루오로아세트산 10 mℓ 중의 트리에틸실란 0.12 mℓ (0.75 mmol)로 환원시키고. EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드 125 mg (48% 수율)을 수득하였다.

E. 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드.

1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-메톡시-1H-인돌-3-아세트아미드 (123 mg, 0.35 mmol)를 실시예 56, C의 방법에 따라 반응시키고, EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 156 mg (34% 수율)을 수득하였다.

F. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르.

1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-4-하이드록시-1H-인돌-3-아세트아미드 (91 mg, 0.3 mmol)를 DMF 10 mℓ 중의 60% NaH/광물성유(헥산으로 세척하였다) 12 mg (0.3 mmol)과, 이어서 메틸 2-브로모아세테이트 0.03 mℓ (0.3 mmol)와 실시예 74, H에 기술된 방법에 따라 반응시키고, 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(3-페닐메틸)-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 80 mg (71% 수율)을 수득하였다.

G. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산.

MeOH 3 mℓ중의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 80 mg (0.19 mmol)과 1N NaOH 1 mℓ의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 가하고, 상기 수성상을 분리시키고, 1N HCl로 pH 3으로 산성화시켰다. 상기 불용성 물질을 여과하고, EtOAc용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 EtOAc로 교반하고, 여과된 물질과 상기 물질을 합하여 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-[(3-클로로페닐)메틸]-2-에틸-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 61 mg (80% 수율)을 수득하였다.

융점 : 216-217 ℃

$C_{21}H_{21}ClN_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.92; H, 5.28; N, 6.99.

실측치 : C, 63.09; H, 5.41; N, 6.99.

실시예 76

2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산의 제조.

A. 4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌.

4-메톡시-1H-인돌 (1.5 g, 10 mmol)을 DMF 20mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 400 mg (10 mmol)을 가하였다. 1 시간후, 벤질 브로마이드 1.2 mℓ (10 mmol)를 가하였다. 3.5 시간 후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. EtOAc를 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 20% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용하여 4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌 1.77 g (75% 수율)을 수득하였다.

$C_{16}H_{15}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 81.98; H, 6.37; N, 5.90.

실측치 : C, 80.71; H, 6,24; N, 6.09.

B. 4-메톡시-α-옥소-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

옥살릴 클로라이드 (0.63 mℓ 7.5 mmol)를 CH_2Cl_2 20 mℓ 중의 4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌 1.7 g (7.2 mmol)에 가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2 25 mℓ에 재용해시키고, 무수 암모니아를 0.25시간 동안 기포로 통과시키고, 상기 혼합물을 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc와 교반하고, 불용성 물질을 여과하여 4-메톡시-α-옥소-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.42 g을 수득하였다.

C. 4-메톡시-α-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

4-메톡시-α-옥소-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.4 g (4.5 mmol) 및 $NaBH_4$ 213 mg (5.6 mmol)을 20 시간 동안 교반하고, $NaBH_4$ 213 mg (5.6 mmol)을 가하고, 20 시간 동안 더 교반하고, 상기 혼합물을 여과하고 감압하에 증발시켰다. 상기 잔사를 EtOAc 및 물과 교반하고, 불용성 물질을 여과하여 4-메톡시-α-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드, 600 mg (43% 수율)을 수득하였다.

융점 : 179-182℃.

$C_{18}H_{18}N_2O_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03.

실측치 : C, 69,52: H, 5.76; N, 8.86.

D. 4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

트리플루오로아세트산 5 mℓ 중의 4-메톡시-α-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (600 mg, 1.9 mmol) 및 트리에틸실란 0.32 mℓ (2 mmol)을 16 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 EtOAc에 용해시키고, EtOAc를 분리시키고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 상기 잔사를 처음에는 50% EtOAc/헥산을, 이어서 EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하고, MeOH 에서 결정화시켜 4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 262 mg (47% 수율)을 수득하였다.

융점 : 184-187 ℃

$C_{18}H_{18}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

실측치 : C, 77.20; H, 6.80; N, 9.13.

E. 4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

4-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (236 mg, 0.8 mmol) 및 BBr_3 3.2 mℓ를 실시예 56, C에 기술한 바와 같이 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 78 mg (35% 수율)을 수득하였다.

F. 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르.

2-에틸-4-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(135 mg, 0.44 mmol)를 DMF 5 ㎖ 중의 NaH/광물성유 (헥산으로 세척하였다) 17.6 mg (0.44 mmol)에 가하고, 1.5 시간 동안 교반하고, 메틸 2-브로모아세테이트 0.04 ㎖ (0.44 mmol)를 가하고, 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc를 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 상기 잔사를 2% MeOH/EtOAc를 용출액으로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 34 mg (34% 수율)을 수득하였다.

G. 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산.

MeOH 6 ㎖ 중의 2-[[3-(2-아미노-2-옥소메틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 메틸 에스테르 100 mg(0.26 mmol) 및 1N NaOH 2 ㎖의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc을 가하고, 상기 수성층을 분리시키고, 1N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, EtOAc를 가하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2와 교반하고 여과하여 2-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-4-일]옥시]아세트산 17 mg (56% 수율)을 수득하였다.

융점 : 207-208 ℃.

$C_{19}H_{18}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28.

실측치 : C, 67.64; H, 5.42; N, 8.05.

실시예 77

2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 1-[2-(t-부톡시카보닐-아미노)-5-메톡시페닐]-2-부타논.

드라이 아이스-에탄올 액조를 가지고 온도를 -40 ℃ 이하로 유지하면서, THF 230 ㎖ 중의 N-t-부톡시카보닐-4-메톡시-2-메틸아닐린 (15.17 g, 0.065 mol)에 1.3M s-부틸 리튬/사이클로헥산 (100 ㎖, 0.13 mol) 용액을 서서히 가하였다. 상기 액조를 제거하고, 온도를 -20 ℃로 올리고, 이어서, 액조를 교체하였다. 온도가 -55℃로 내려간 후, THF 20 ㎖중의 N-메톡시-N-메틸사이클로프로필카복스아미드 8.4 g (0.065 mol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 냉각조를 제거하고 2 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 물 500 ㎖에 부었다. 상기 유기층을 분리시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 헥산에서 결정화시켜 [2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]사이클로프로필 케톤 15.22 g (77% 수율)을 수득하였다.

융점 : 96-97 ℃.

$C_{17}H_{23}NO_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59.

실측치 : C, 66.67; H, 7.39; N, 4.45.

B. 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌.

CH_2Cl_2 250 ㎖중의 [2-(t-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시페닐]사이클로프로필 케톤 (13g, 43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 25 ㎖를 4 시간 동안 교반하고, 물, $NaHC_3$ 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 톨루엔 → 20% EtOAc/헥산)하여 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌을 오일의 형태로 4.15 g (49% 수율)을 수득하였다.

$C_{12}H_{13}NO$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 76.98; H, 6.99; N, 7.48.

실측치 : C, 74.46; H, 6.73; N, 7.55.

C. 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

실시예 1, C에서와 같이, 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌 4.46 g (0.024 mmol)을 헥산중의 n-부틸 리튬의 1.6M 용액 15 mℓ (0.024 mol), 에테르 중의 $ZnCl_2$ 1M 용액 24 mℓ (0.024 mol) 및 메틸 2-브로모아세테이트 1 2.27 mℓ (0.024 mol)와 반응시키고 실리카 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔 → 15% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 오일인 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 3.81 g (61% 수율)을 수득하였다.

$C_{15}H_{17}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40.

실측치 : C, 65.59; H, 6.71; N, 4.85.

D. 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

DMF 50 mℓ중의 2-사이클로프로필-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 3.8 g (146 mmol)을 60% NaH/광물성유 0.59g (146 mmol)와 반응시키고, 0.5 시간 동안 교반하고, 벤질 클로라이드 1.69 mℓ (146 mmol)를 가하였다. 20 시간후, 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물로 4회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 농축한 후, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 5% EtOAc/톨루엔 → 15% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 오일인 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 2.05g (40% 수율)을 수득하였다.

$C_{22}H_{23}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01.

실측치 : C, 75.42; H, 6.66; N, 4.11.

E. 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드.

실시예 3, C에 기술된 방법을 사용하여, 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 2.0 g (5.73 mmol)을 하이드라진 3mℓ와 반응시키고, 에탄올에서 결정화시켜 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.48 g (74% 수율)을 수득하였다.

융점 : 173-174℃

$C_{21}H_{23}N_3O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.18; H, 6.63; N, 12.02.

실측치 : C, 71,89; H, 6.66; N, 11.95.

F. 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 6, C에 기술한 바대로, 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 하이드라지드 1.0 g (2.86 mmol)의 에탄올 용액을 레이니 니켈 약 3 g과 반응시키고, 상기 조 생성물를 에탄올/물에서 결정화시켜 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 0.47g (49% 수율)을 수득하였다.

융점 : 156-158℃

$C_{21}H_{22}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 75.42; H, 6.63; N, 8.38.

실측치 : C, 75.68; H, 6.79; N, 8.46.

실시예 78

2-사이클로프로필-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

염화 메틸렌 130 ml중의 2-사이클로프로필-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 400 mg (1.2 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 2 ml의 용액을 얼음-물 액조로 1 시간, 실온에서 3 시간 교반하였다. 상기 혼합물을 물에 붓고, EtOAc 200 ml를 가하고, 상기 수성층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한후, 상기 잔사를 에틸 아세테이트에서 결정화시켜 2-사이클로프로필-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 300 mg (79% 수율)을 수득하였다.

융점 : 174-175 ℃

$C_{20}H_{20}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 74.58; H, 4.29; N, 8.74.

실측치 : C, 75.16; H, 4.45; N, 8.72.

실시예 79

[3[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산의 제조

A. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르.

2-사이클로프로필-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (295 mg, 0.9 mmol)를 THF 10ml에 용해시키고, DMF 40 ml 및 60% NaH/광물성유 45 mg (1.1 mmol)을 가하였다. 0.17 시간후, (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 250 mg (1.1 mmol)을 가하고 6.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 상기 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용액을 증발시키고, 상기 잔사를 (1% $MeOH/CH_2Cl_2 \rightarrow$ 5% $MeOH/CH_2Cl_2$)를 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르280 mg (71% 수율)을 수득하였다.

B, [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산.

CH_2Cl_2 22 mℓ 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르(280 mg, 0.6 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 1 mℓ (7.6 mmol)를 19시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH 10 mℓ에 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 상기 농축물을 아세토니트릴/EtOAc/에테르에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-사이클로프로필-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 250mg (94% 수율)을 수득하였다.

$C_{23}H_{27}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 62.44; H, 6.15; N, 6.33.

실측치 : C, 51.19; H, 5.37; N, 5.09.

실시예 80

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산의 제조.

A. 5-벤질옥시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

실시예 1, C에서와 같이, 5-메톡시-1H-인돌 80 g (0.358 mol)을 헥산중의 n-부틸 리튬의 1.6M 용액 222 mℓ (0.36 mol), 에테르중의 $ZnCl_2$ 1M 용액 360 mℓ (0.36 mol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 39.92 mℓ (0.36 mol)와 반응시키고 실리카 상에서 크로마토그래피(톨루엔 → 5% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 5-벤질옥시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 30 g (27% 수율)을 수득하였다.

융점 : 57-59 ℃.

$C_{19}H_{19}NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.77; H, 6.19; N, 5.43.

실측치 : C, 73.75; H, 6.34; N, 4.50.

B. 5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

5-벤질옥시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (8.1g, 20.3 mmol)를 에탄올 150 mℓ 중의 레이니 니켈 3g을 사용하여, 약 40 psi(2.76 x 105 Pa)의 수소 대기하에서 수소화시켰다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 30% EtOAc/헥산 → 50% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 5.7 g (90% 수율)을 수득하였다.

C. [3-[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르.

5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (560 mg, 1.8 mmol)를 THF 25mℓ에 용해시키고, DMF 75 mℓ 및 60% NaH/광물성유 80 mg (2.0 mmol)을 가하였다. 0.17 시간후, (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 465 mg (2.0 mmol)을 가하고 3.0 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 상기 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용액을 증발시키고, 상기 잔사를 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2)를 용출액으로 사용하여 플로리실(florisil) 상에서 크로마토그래피하여 [3-[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필 포스폰산 디메틸 에스테르 590 mg (71% 수율)을 수득하였다.

D. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

[3-[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 (590 mg, 1.3 mmol)를 톨루엔 40mℓ에 용해시키고, 벤젠/톨루엔 중의 0.67 M $(CH_3)_2AlNH_2$ 40 mℓ를 가하였다. 상기 혼합물을 50 ℃ 에서 3.25 시간 동안 가열하고, 물 및 1N HCl로 희석하였다. 상기 혼합물을 많은 부피의 EtOAc로 추출하고, 상기 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 4% MeOH/CH_2Cl_2)를 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 450mg (80% 수율)을 수득하였다.

E. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산.

CH_2Cl_2 25 mℓ 중의 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 (450 mg, 1.0 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 1.5 mℓ (11 mmol)를 16 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH 10 mℓ에 용해시키고, 2 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 상기 농축물을 EtOAc/메탄올에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 325mg (81% 수율)을 수득하였다.

$C_{20}H_{23}N_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 59.70; H, 5.76; N, 6.96.

실측치 : C, 58.06; H, 5.67; N, 6,41.

실시예 81

[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]포스폰산 이나트륨 염.

A. [3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸] 포스폰산 디메틸 에스테르.

5-하이드록시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (730 mg, 2.4 mmol)를 DMF 75mℓ 및 60% NaH/광물성유 115 mg (2.8 mmol)를 가하였다. 0.17 시간후, (요오도메틸)포스폰산 디메틸 에스테르 1.1 g(1.0 mmol)를 가하고, 5.5 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 증발시키고, 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (에테르를 용출액으로 사용)하여 [[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸 포스폰산 디메틸 에스테르 150 mg (14% 수율)을 수득하였다.

B. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸 포스폰산 디메틸 에스테르.

[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]포스폰산 디메틸 에스테르 (150 mg, 0.3 mmol)를 톨루엔 25 mℓ에 용해시키고, 벤젠/톨루엔 중의 0.67M $(CH_3)_2AlNH_2$ 10 mℓ를 가하였다. 상기 혼합물을 50 ℃ 에서 1.25 시간 동안 가열하고, 물 및 1N HCl로 가하였다. 상기 혼합물을 많은 부피의 EtOAc로 추출하고, 상기 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2)를 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸 포스폰산 디메틸 에스테르 120mg (93% 수율)을 수득하였다.

C. [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]포스폰산.

CH_2Cl_2 20 ml 중의 [[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]포스폰산 디메틸 에스테르 (120 mg, 0.28 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 0.5 ml를 17 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH 10 ml에 용해시키고, 2 시간동안 교반하고, 농축하였다. 상기 농축물을 80% 메탄올/(5% HOAc)를 용출액으로 사용하여 C_{18} 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피하고, 10% 아세토니트릴/물, 이어서 50% 아세토니트릴/물을 용출액으로 사용하여 HP-20 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸 포스폰산 이나트륨 염 15 mg (14% 수율)을 수득하였다.

실시예 82

5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

염화 메틸렌 75 ml 중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (실시예 3) 375 mg (1.23 mmol) 및 1M BBr_3/CH_2Cl_2 5 ml의 용액을 1.25 시간 동안 교반하고 1N HCl에 부었다. CH_2Cl_2 층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하여 잔사로서 5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 310 mg (90% 수율)을 수득하였다.

융점 : 158-160 ℃

$C_{17}H_{16}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 70.55; H, 5.70; N, 9.51.

실측치 : C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99.

실시예 83

4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A. 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

DMSO 30 ml 및 THF 10 ml 중의 5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 280 mg (1.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 45 mg (1.1 mmol)과 반응시키고, 이어서 4-브로모부티레이트 0.16 ml (1.1 mmol)와 반응시켰다. 상기 혼합물을 60 ℃의 오일 액조에서 2.25 시간 동안 가열하였다. 이것을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 물, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2 \rightarrow$ 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 260 mg (66% 수율)을 수득하였다.

B. 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 (260 mg, 0.66 mmol)을 에탄올 25 ml와 THF 5 ml 중의 2N NaOH 2 ml와 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, EtOAc 용액을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 농축한 후, 상기 잔사를 CH_2Cl_2/에탄올에서 결정화시켜 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 110 mg (46%)을 수득하였다.

융점 : 160-163 ℃

$C_{21}H_{22}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65.

실측치 : C, 68.98; H, 5.89; N, 7.82.

실시예 84

3-[4-[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]설폰산의 제조.

5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(실시예 2, 300 mg, 1.0 mmol)를 THF 50mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 40 mg (1.0 mmol)을 가하고, 0.25 시간 동안 교반하고, 설톤 125 mg (1.0 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 5N HCl로 산성화시키고 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 에탄올/물에서 결정화시켜 3-[4-[[3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]설폰산 145 mg (35% 수율)을 수득하였다.

융점 : 218-222 ℃.

$C_{21}H_{24}N_2O_5S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 60.56; H, 5.81; N, 6.73; S, 7.70.

실측치 : C, 43.36; H, 5.66; N, 5.44; S, 3.30; 잔여물, 15.32.

실시예 85

3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]설폰산의 제조.

5-하이드록시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(310 mg, 1.0 mmol)를 THF 50mℓ2에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 50 mg (1.2 mmol)을 가하고, 0.25 시간 동안 교반하고, 설톤 150 mg (1.0 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 1N HCl 1.5mℓ로 산성화시키고 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 C-18 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피(10% (5%HOAc)/MeOH을 용출액으로 사용)하여 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]설폰산 260 mg (60% 수율)을 수득하였다.

$C_{22}H_{26}N_2O_5S$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 61.38; H, 6.09; N, 6.51; S, 7.45.

실측치 : C, 56.00; H, 5.79; N, 5.52; S, 3.85; 잔여물 11.60.

실시예 86

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]포스폰산 디메틸 에스테르의 제조.

A. 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (10.1 g, 41 mmol)를 THF 50 ml에 용해시키고, DMF 200ml 및 60% NaH/광물성유 1.8 mg (45 mmol)을 냉각하면서 나누어 가하였다. 0.17 시간후, 벤질 브로마이드 5 ml (42 mmol)를 가하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 감압하에 증발시키고, 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 25% EtOAc/헥산 → 40% EtOAc/헥산을 용출액으로 사용)하여 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 디메틸 에스테르 10.8 mg (82% 수율)을 수득하였다.

B. 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르.

사염화탄소 250 ml 중의 5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 (10.8 mg, 32 mmol)와 N-브로모숙신이미드(6.3 g, 35 mmol)의 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고, $Na_2S_2O_3$ 용액, 물, 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압하에 농축한후, 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 25% 에테르/헥산 → 40% 에테르/헥산을 용출액으로 사용)하여 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 5.5 g (43% 수율)을 수득하였다.

상기 크로마토그래피의 두번째 분획으로부터 6.4 g을 수득하였다. 상기 물질을 상기 NBS 6.3 g 과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 30% 에테르/헥산 → 50% 에테르/헥산을 용출액으로 사용)하여 2,4-디브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 5.4 g을 수득하였다. 상기 물질을 염화 메틸렌에서 결정화시켰다.

융점: 138-140 ℃

$C_{20}H_{19}Br_2NO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 49.92; H, 3.98; N, 2.91; Br, 33.31.

실측치 : C, 49.95; H, 4.15; N, 2.89; Br, 33.52.

C. 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

톨루엔 100 ml 중의 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 에틸 에스테르 4 g (10 mmol) 및 0.67M$(CH_3)_2AlNH_2$/벤젠/톨루엔 50 ml의 혼합물을 50 ℃에서 7.5 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 얼음과 묽은 HCl로 분해시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, EtOAc용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사가 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드이고, 중량이 4.0 g 이었다.

D. 2-브로모-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

CH_2Cl_2 200 ml 중의 2-브로모-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 4 g (11 mmol) 및 BBr_3/CH_2Cl_2 35 ml의 용액을 1 시간 동안 교반하고, 얼음-물에 붓고, 중탄산 나트륨으로 염기성화시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 상기 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc를 용출액으로 사용)하여 2-브로모-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.35 g (33% 수율)을 수득하였다.

E. [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

실시예 81, A에 기술된 방법에 따라, 2-브로모-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (1.35 g, 3.8 mmol)를 NaH/광물성유 170 mg (4.2 mmol), 이어서 (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 970 mg (4.2 mmol)과 반응시키고, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 1% MeOH/ CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하였다. CH_2Cl_2/에테르에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 520g (27% 수율)을 수득하였다.

융점: 약 100 ℃

$C_{22}H_{26}BrN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 51.88; H, 5.15; N, 5.50; Br, 15.69.

실측치 : C, 47.83; H, 4.83; N, 4.85; Br, 20.07.

실시예 87

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르의 제조.

MeOH 20 ㎖ 중의 3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 255 mg (0.5 mmol) 및 2N NaOH 2 ㎖의 혼합물을 23 시간 동안 가열환류시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 수성층을 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 모노메틸 에스테르 210 mg (84% 수율)을 수득하였다.

$C_{21}H_{24}BrN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 50.92; H, 4.58; N, 5.66; Br, 16.09.

실측치 : C, 50.08; H, 4.68; N, 4.18; Br, 17.33.

실시예 88

[3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]포스폰산의 제조.

CH_2Cl_2 75 ㎖ [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]포스폰산 디메틸 에스테르 (750 mg, 1.5 mmol) 및 트리메틸실릴 브로마이드 2 ㎖ (15 mmol)를 18.5 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 메탄올 75 ㎖에 용해시키고, 1.5 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔사를 EtOAc/에탄올/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]포스폰산 285 mg (39% 수율)을 수득하였다.

융점 : 188-190 ℃

$C_{20}H_{22}BrN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 49.91; H, 4.61; N, 5.82; Br, 15.53.

실측치 : C, 47.99; H, 4.73; N, 5.37; Br, 17.80.

상기 결정화의 여액을 감압하에 농축하고, 잔사를 C-18 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피(5% (5%HOAc)/MeOH을 용출액으로 사용)하였다. 상기 분획을 0.05N NaOH에 용해시키고, 중간압의 HP-20 칼럼상에서 크로마토그래피(10% 아세토니트릴/물 → 50% 아세토니트릴/물을 용출액으로 사용)하여 [3-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로판]포스폰산 이나트륨염 195 mg을 수득하였다.

$C_{20}H_{20}BrN_2O_5PNa_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 46.51; H, 3.90; N, 4.83; Br, 14.00.

실측치 : C, 45.73; H, 3.84; N, 5,33; Br, 15.16.

실시예 89

2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페틸메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

실시예 1, C에서 기술한 방법을 사용하여, 6-클로로-5-메톡시-1H-인돌 5.2 g (28.6 mmol)을 부틸 리튬 18.13 mℓ, (29 mmol) 및 에테르 중의 1N $ZnCl_2$ 29 mℓ, 이어서, 메틸 2-브로모아세테이트 2.75 mℓ와 반응시키고, 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/톨루엔 → 10% EtOAc/톨루엔을 용출액으로 사용)하여 오일인 6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 4.66 g (64% 수율)을 수득하였다.

$C_{12}H_{12}ClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 56.82; H, 4.77; N, 5.52.

실측치 : C, 56.61; H, 4.81; N, 5.52.

B. 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 2.0 g (8 mol)을 DMF 75 mℓ 및 THF 20 mℓ에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 340 mg (8.5 mmol)을 가하고, 0.17 시간 동안 교반하고 벤질 브로마이드 1.1 mℓ (9.2 mmol)를 가하였다. 0.75 시간후, 상기 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 상기 EtOAc를 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 20% 에테르/헥산 → 50% 에테르/헥산을 용출액으로 사용)하여 오일인 6-클로로-5-메톡시-1(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 1.8 g (67%)을 수득하였다.

융점 : 64-66 ℃.

$C_{19}H_{18}ClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 66.38; H, 5.08; N, 4.07; Cl, 10.31.

실측치 : C, 66.37; H, 5.25; N, 4.13; Cl, 10.07.

C. 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르.

사염화탄소 100 ㎖ 중의 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 (1.0 mg, 3.0 mmol)과 N-브로모숙실이미드 (600 mg, 3.3 mmol)의 혼합물을 30 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 용액, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카상에서 크로마토그래피 (구배, 20% 에테르/헥산 → 100% 에테르를 용출액으로 사용하여 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 1.0 g (79% 수율)을 수득하였다.

융점 : 133-134 ℃

$C_{19}H_{17}BrClNO_3$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 53.99; H, 4.05; N, 3.31; Br, 18.90; Cl, 8.40.

실측치 : C, 54.70; H, 4.11; N, 3.38; Br, 16.04; Cl, 9.97.

D. 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

벤젠 75 ㎖ 중의 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 950 mg (2.18 mmol) 및 0.67M$(CH_3)_2AlNH_2$/벤젠/톨루엔 20 ㎖의 혼합물을 50 ℃에서 1.5 시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 얼음과 묽은 HCl을 가하여 분해시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, EtOAc용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 에탄올/CH_2Cl_2에서 결정화시켜 2-브로모-6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 580 mg (65% 수율)을 수득하였다.

융점 : 205 ℃ (분해됨)

$C_{18}H_{16}BrClN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 53.03; H, 3.96; N, 6.87; Br, 19.60; Cl, 8.70.

실측치 : C, 53.72; H, 4.42; N, 6.97; Br, 19.26; Cl, 9.36.

실시예 90

2-브로모-6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

CH_2Cl_2 75 ㎖ 중의 2-브로모-6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 730 mg (1.8 mmol) 및 1N BBr_3/CH_2Cl_2 10 ㎖의 용액을 2.5 시간 동안 교반하고, 1N HCl을 가하고 교반하였다. 상기 유기 용액을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카상에서 크로마토그래피 (2% MeOH/CH_2Cl_2 → 4% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 2-브로모-6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 280 mg (45% 수율)을 수득하였다.

융점 : 195 ℃ (분해됨)

$C_{17}H_{14}BrClN_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 51.87; H, 3.59; N, 7.17; Br, 20.30; Cl, 9.01.

실측치 : C, 50.96; H, 3.66; N, 6.69; Br, 19.48; Cl, 9.49.

실시예 91

4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산의 제조.

A. 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르.

실시예 83, C의 방법을 사용하여, 2-브로모-6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 235 mg (0.6 mmol)을 60% NaH/광물성유 25 mg (0.6 mmol)과 반응시키고, 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 0.16 ㎖ (1.1 mmol)와 반응시키고, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2 \rightarrow$ 2% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 210 mg(69% 수율)을 수득하였다.

B. 4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산.

THF 5 ㎖ 및 에탄올 25 ㎖ 중의 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 에틸 에스테르 (210 mg, 0.41 mmol) 및 2N NaOH 2㎖와 10.5 시간 동안 교반하고, 5N HCl로 산성화시키고, EtOAl로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2/에탄올에서 결정화시켜 4-[(3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-브로모-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]부탄산 60 mg (31%)을 수득하였다.

융점 : 220 ℃ (분해됨)

$C_{21}H_{20}BrClN_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 52.57; H, 4.20; N, 5.84; Br, 16.65; Cl, 7.39.

실측치 : C, 54.03; H, 4.45; N, 5.80; Br, 11.57; Cl, 8.96; 잔여물, 1.35.

실시예 92

3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산.

A. 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

실시예 89, D의 방법에 의해, 벤젠 40 ㎖ 중의 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 89, B) 1.1 g (3.2 mmol) 및 $(CH_3)_2AlNH_2$/벤젠/톨루엔 20 ㎖를 반응시켜 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 970 mg (88% 수율)을 수득하였다.

B. 6- 클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

CH_2Cl_2 100 ㎖ 중의 6-클로로-5-메톡시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 970 mg (2.8 mmol) 및 1N BBr_3/CH_2Cl_2 10 ㎖의 용액을 5시간 동안 교반하고, 1N HCl을 가하고 교반하였다. 상기 유기 용액을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피(1% MeOH/$CH_2Cl_2 \rightarrow$ 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 470 mg(53% 수율)을 수득하였다.

C. 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

실시예 80, C에 기술된 방법에 따라, 6-클로로-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (470 mg, 1.5 mmol)를 60% NaH/광물성유 75 mg (1.8 mmol) 및 (3-브로모프로필)포스폰산 디메틸 에스테르 415 mg (1.8 mmol)과 반응시키고, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 1% MeOH/CH_2Cl_2 → 4% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 400 mg (57% 수율)을 수득하였다.

D. 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산.

실시예 80, E에서와 같이, 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에테르 400 mg (0.86 mmol)을 CH_2Cl_2 30 ㎖ 중의 트리메틸실릴 브로마이드 1 ㎖와 반응시키고 아세토니트릴/EtOAc/에탄올/에테르에서 결정화시켜 3-[4-[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-클로로-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 235 mg (63% 수율)을 수득하였다. $C_{20}H_{22}ClN_2O_5P$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 54.99; H, 5.08; N, 6.41; Cl, 8.12.

실측치 : C, 49.82; H, 5.03; N, 7.71; Cl, 9.86.

실시예 93

4-알릴-2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드의 제조.

A. 5-알릴옥시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 (620 mg, 2.0 mmol, 실시예 9)를 DMF 40 ㎖ 및 THF 10 ㎖에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 90 mg (2.2 mmol)을 가하고, 0.17 시간 동안 교반한후, 알릴 브로마이드 0.2 ㎖ (2.3 mmol)를 가하였다. 2 시간후, 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, EtOAc로 추출하였다.

상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, Na_SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MrOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 5-알릴옥시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 770 mg을 수득하였다.

B. 4-알릴-2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

N.N-디메틸아닐린 20 ㎖ 중의 5-알릴옥시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드(770 mg, 2.21 mmol)를 오일 액조로 190 ℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (구배, 1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 4-알릴-2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 295 mg (38% 수율)을 수득하였다.

$C_{22}H_{24}N_2O_2$에 대한 원소 분석 :

계산치 ; C, 75.83; H, 6.74; N, 8.04.

실측치 : C, 75.70; H, 7.05; N, 8.06.

실시예 94

[3-[[4-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 이나트륨염의 제조.

A. [3-[[4-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르.

실시예 80, C의 방법을 사용하여, 4-알릴-2-에틸-5-하이드록시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-아세트아미드 디메틸 에스테르 (265 mg, 0.8 mmol)를 (3-브로모프로필)포스폰산 디 메틸 에스테르 230 mg (1.0 mmol)와 반응시키고, 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피(구배, 1% MeOH/CH_2Cl_2 → 4% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 [3-[[4-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 310 mg (78% 수율)을 수득하였다.

B. [3-[[4-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 이나트륨염.

CH_2Cl_2 20 ㎖ 중의 [[3-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 디메틸 에스테르 310 mg (0.62 mmol)을 18.5 시간동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 MeOH 20 ㎖에 용해시키고, 2.5 시간동안 교반하고,농축하였다. 상기 잔사를 C_{18} 역상 컬럼 상에서 크로마토그래피 (10% (5%HOAc)/MeOH)하였다. 상기 컬럼으로부터의 물질을 1N NAOH에 용해시키고, HP20 컬럼 상에서 크로마토그래피 (10% 아세토니트릴/물 → 25% 아세토니트릴/물)하여 [3-[[4-알릴-3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]프로필]포스폰산 이나트륨염 165 mg (52% 수율)을 수득하였다.

$C_{25}H_{29}N_2O_5PNa_2 \cdot 3H_2O$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 52.82; H, 6.21; N, 4.93.

실측치 : C, 52.15; H, 5.50; N, 4.65.

실시예 95

2-메틸-5-페녹시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드.

5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 1.2 g (4.1 mmol)을 피리딘 40 ㎖에 용해시키고, 60% NaH/광물성유 90 mg (2.2 mmol)을 가하고, 17 시간 동안 교반하고, CuO 315 mg을 가하고, 0.17 시간 동안 교반하고, 요오도 벤젠 0.5 ㎖ (4.1 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 24 시간 동안 가열환류시키고, 냉각시키고, EtOAc 및 1N HCl로 희석시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트 층을 통하여 여과하고, 유기 물질을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 실리카 상에서 크로마토그래피 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2을 용출액으로 사용)하여 2-메틸-5-페녹시-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 40 mg (3% 수율)을 수득하였다.

실시예 96

2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르의 제조.

실시예 83, A의 방법을 사용하여, 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 300 mg (1.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 45 mg (1.1 mmol), 이어서 메틸 2-(브로모메틸) 벤조에이트 250 mg (1.1 mmol)와 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 270 mg (69% 수율)을 수득하였다.

융점: 178-180 ℃

$C_{27}H_{26}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.28; H, 5.92; N, 6.33.

실측치 : C, 72.29; H, 5.93; N, 6.03.

실시예 97

2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산의 제조.

THF 10 ㎖ 및 에탄올 35 ㎖ 중의 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 (195 mg, 0.44 mmol) 및 2N NaOH 2 ㎖와 17.5 시간 동안 교반하고, 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc용액을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2에서 결정화시켜 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 110 mg (59%)을 수득하였다.

융점 : 173-176 ℃.

$C_{26}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 ; C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54.

실측치 : C, 71.90; H, 5.63; N, 6.13.

실시예 98

2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르의 제조

실시예 83, A의 방법을 사용하여, 5-하이드록시-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 620 mg (2.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 90 mg (1.1 mmol), 이어서 메틸 2-(브로모메틸) 벤조에이트 505 mg (2.2 mmol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 2% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 160 mg (18% 수율)을 수득하였다.

융점: 132-134 ℃

$C_{28}H_{28}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.66; H, 6.18; N, 6.14.

실측치 : C, 74.36; H, 6.20; N, 5.82.

실시예 99

2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산의 제조.

에탄올 25 ml 중의 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 (495 mg, 1.08 mmol) 및 5N NaOH 2 ml를 17 시간 동안 교반하고, 상기 혼합물을 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc용액을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2/에테르에서 결정화시켜 2-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 440 mg(92% 수율)을 수득하였다.

실시예 100

3-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-에틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르의 제조.

실시예 83, A의 방법을 사용하여, 5-하이드록시-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-3-아세트아미드 910 mg (3.0 mmol)을 60% NaH/광물성유 135 mg (3.3 mmol), 이어서 메틸 2-(브로모메틸) 벤조에이트 760 mg (3.3 mmol)과 반응시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피 (1% MeOH/CH_2Cl_2 → 3% MeOH/CH_2Cl_2를 용출액으로 사용)하여 3-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 885 mg (69% 수율)을 수득하였다.

융점: 147-149 ℃

$C_{27}H_{26}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 73.28; H, 5.92; N, 6.33.

실측치 : C, 73.03; H, 5.86; N, 6.22.

실시예 101

3-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산의 제조.

THF 10 ml 및 에탄올 40 ml 중의 3-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 메틸 에스테르 (470 mg, 1.06 mmol) 및 2N NaOH 2 ml를 7.5 시간 동안 교반하고, 상기 혼합물을 5N HCl로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2/에탄올에서 결정화시켜 3-[[[3-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-메틸-1-(페닐메틸)-1H-인돌-5-일]옥시]메틸]벤조산 330 mg (72% 수율)을 수득하였다.

융점: 176-179℃

$C_{26}H_{24}N_2O_4$에 대한 원소 분석 :

계산치 : C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54.

실측치 : C, 70.01; H, 5.55; N, 6.11.

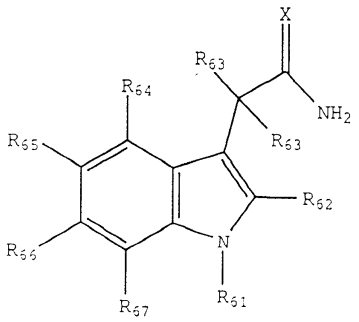
1H-인돌-3-아세트아미드의 치료 용도

본원에서 기술한 1H-인돌-3-아세트아미드의 시험은 아라키돈산에 대한 길항제로 작용하거나, 5-리폭시게나제, 사이클로옥시게나제등과 같은 아라키돈 다단계에서 아라키돈산을 강하시키는 기타 활성 물질로서 작용하는 것이 아니라, 주로, 인간 $sPLA_2$를 직접 저해하여 그들의 유익한 치료 작용을 달성함을 보여준다.

$sPLA_2$ 조정된 지방산 방출을 저해하는 본 발명의 방법은 $sPLA_2$를 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 및 그의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시킴을 포함한다.

본 발명의 바람직한 방법은 $sPLA_2$를 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염(여기서, 상기 아세트아미드는 4 및/또는 5 위치가 -옥시알킬 산, -옥시알킬 에스테르, -옥시알킬 아민, -옥시벤질 (여기서, 상기 벤질 라디칼의 페닐 그룹은 산 그룹, 에스테르 그룹, 아민 그룹, 또는 그의 적합한 염으로 치환된다)로 치환되고; 2 위치는 벤질 또는 비페닐 그룹으로 치환된다)과 접촉시킴을 포함한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 방법은 $sPLA_2$를 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염 (여기서, 상기 아세트아미드는 4 및/또는 5 위치가 산 그룹으로 치환되고, 2 위치가 산소, 질소 또는 황 그룹을 함유하는 그룹으로 치환된다)과 접촉시킴을 포함한다.

본 발명의 바람직한 신규 화합물은 $sPLA_2$ 조정된 지방산 방출을 저해하는 방법을 실행할 때에 가장 바람직하게 사용된다. 상기 방법은 $sPLA_2$를 치료적으로 유효한 양의 하기 일반식 (VI)로 나타낸 1H-인돌-3-아세트아미드 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시킴을 포함한다:



(VI)

상기식에서,

X는 산소 또는 황이고;

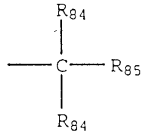
R_{61} 은 하기 (i), (ii) 및 (iii) 그룹으로부터 선택되고

(i) 그룹은 C_6-C_{20} 알릴, C_6-C_{20} 알케닐, C_6-C_{20} 알키닐,

C_6-C_{20} 할로알킬 또는 C_4-C_{12} 사이클로알킬이거나, 또는

(ii) 그룹은 아릴, 또는 할로, -CN, -CHO, -OH, -SH, C_1-C_{10} 알킬티오, C_1-C_{10} 알콕실티오, 카복실, 아미노 또는 하이드록시아미노로 치환된 아릴이거나, 또는

(iii) 그룹은 하기 일반식



의 그룹이고,

R_{84} 는 수소 또는 C_1-C_{10} 알킬이고,

R_{85} 는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 비치환되거나 할로, -CN, -CHO, -OH, 니트로, 페닐, -SH, C_1-C_{10} 알킬티오, C_1-C_{10} 알콕실, 아미노 및 하이드록시아미노로 치환된 비페닐, 또는 치환되거나 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 와 R_{85} 가 함께 =O이고;

R_{62} 는 수소, 할로, C_1-C_3 알킬, 에테닐, 사이클로프로필, C_1-C_2 알킬티오, C_1-C_2 알콕시, -CHO 또는 CN이고;

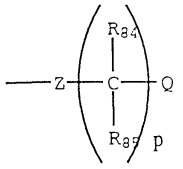
R_{63} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로이고;

R_{64} , R_{65} , R_{66} 및 R_{67} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 사이클로알킬, 아릴 또는 아르알킬이거나, 또는

R_{64} , R_{65} , R_{66} 및 R_{67} 중에서 임의의 두개의 인접한 하이드로카빌 그룹들이 그들이 결합한 탄소 원자 환과 결합하여 5원 또는 6원의 치환되거나 비치환된 카보사이클 환을 형성하거나, 또는

C_1-C_{10} 할로알킬, C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_{10} 할로알콕시, C_4-C_8 사이클로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실, -SH, -CN, -S(C_1-C_{10} 알킬), 아릴티오, 티오아세탈, -C(O)O(C_1-C_{10} 알킬), 하이드라지드, 하이드라지노, 하이드라지도, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NR_{82}R_{83}$ 또는 -C(O)$NR_{82}R_{83}$ (여기서, R_{82} 및 R_{83} 은 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 하이드록실 알킬이거나, 또는 N과 함께 5원 내지 8원 헤테로사이클 환을 형성한다)이거나, 또는

일반식



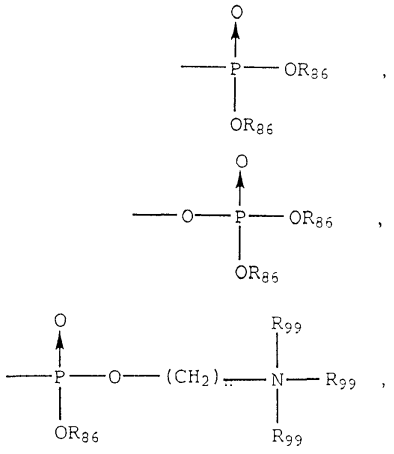
을 갖는 그룹이고,

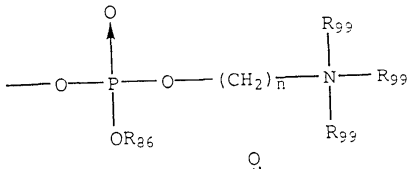
R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬 및 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} , 및 R_{85} 가 함께 =O이고;

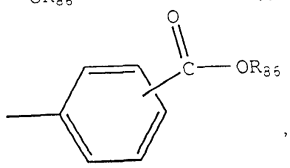
p는 1 내지 5이고;

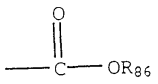
Z는 단일 결합, -O-, -N(C_1-C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

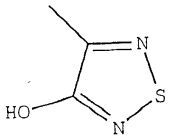
Q는 -CON(R_{82} R_{83}), -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,




,


,


또는


이고;

n은 1 내지 8이고;

R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.

본 발명의 또다른 태양은 치료적으로 유효한 투여량의 1H-인돌-3-아세트아미드 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염을 인간에게 투여함을 포함하는, 인간의 패혈증성 쇼크의 치료를 위한 방법이다. 패혈증성 쇼크를 치료하는 바람직한 방법은 (1) 4 및/또는 5 위치가 치환되고, 1 위치가 벤질 또는 비페닐 그룹 (또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염)으로 치환된 1H-인돌-3-아세트아미드; 또는 (2) 4 및/또는 5 위치가 치환되고, 2 위치가 할로겐, 산소, 질소 또는 황 그룹으로 치환된 1H-인돌-3-아세트아미드; 또는 (3) 4 및/또는 5 위치가 치환되고, 2 위치가 1 내지 3 탄소 원자의 알킬 그룹으로 치환된 1H-인돌-3-아세트아미드를 인간에게 투여하는 것이다. 1H-인돌-3-아세트아미드 핵이 4 위치에서 치환될때, 바람직한 그룹은 하기로부터 선택된다:

$-O-CH_2-R_{98}$,

$-S-CH_2-R_{98}$,

$-NH-CH_2-R_{98}$ 및

$-CH_2-CH_2-R_{98}$;

산성 그룹 R_{98} 은 하기에서 선택된다.

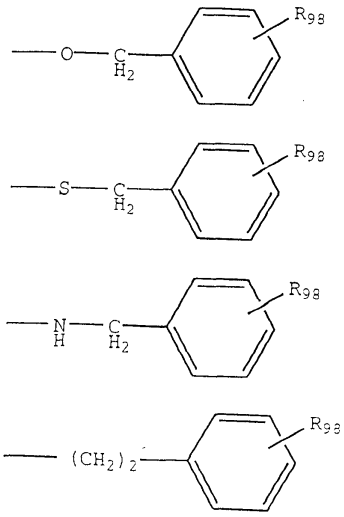
$-CO_2H$

$-SO_3H$

$-P(O)(OH)_2$

또는 상기 산성 그룹의 염 및 에스테르 유도체.

1H-인돌-3-아세트아미드 핵이 5 위치에서 치환될때, 바람직한 그룹은 하기로부터 선택된다:



$-O-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$,

$-S-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$,

$-NH-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$ 및

$-CH_2-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$;

산성 그룹 R_{98} 은 하기에서 선택된다:

$-CO_2H$

$-SO_3H$

$-P(O)(OH)_2$

또는 상기 산성 그룹의 염 및 에스테르 유도체.

약학 제제

전술한 바와 같이 본 발명의 화합물은 아라키돈산과 같은 $sPLA_2$ 중개된 지방산 방출을 저해하는데 유용하다. 용어 " 저해(inhibiting)" 는 본 발명의 화합물에 의해 $sPLA_2$ 개시된 지방산 방출이 방지되거나 또는 치료적으로 현저하게 감소함을 의미한다.

본 발명에 따라, 치료 또는 예방 효과를 얻기 위해 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정 용량은, 물론, 예를들어, 투여되는 화합물, 투여의 경로 및 치료되는 질환을 포함하는, 경우에 따른 특정 상황에 의해 결정된다. 전형적인 1일 투여량은 본 발명의 활성 화합물을 약 0.01 mg/체중kg 내지 약 50 mg/체중kg의 무독성 투여 수준으로 함유한다.

상기 화합물은 경구로, 분무로, 직장으로, 경피적으로, 피하로, 정맥내로, 근육내로 및 비강내로의 각종 경로를 통하여 투여할 수 있다. 본 발명의 약학 제제는 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드를 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 합하여 (즉, 혼합하여) 제조한다. 본 발명의 화합물은 투여에 앞서서 제형화하는 것이 바람직하다.

상기 제제의 활성 성분은 제제 중량의 0.1% 내지 99.9%를 포함한다. " 약학적으로 허용가능한 (pharmaceutically acceptable)" 은 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 기타 성분과 조화롭게 공존해야하고 수용체에 유해하지 않아야 한다는 의미이다.

본 발명의 약학 제제는 잘 알려지고 용이하게 구입가능한 성분들을 사용하여 공지된 방법에 의해 제조한다. 본 발명의 조성물의 제조에 있어서, 활성 성분을 일반적으로 담체와 혼합하거나, 담제로 희석시키거나, 캡슐, 향낭, 종이 또는 기타 용기의 형태일 수있는 담체내에 밀봉한다. 담체가 희석제로 작용할 경우에는, 담체는 비히클로 작용하는 고체, 반고체 또는 액상 물질이거나, 또는 예를들어, 활성 화합물을 10 중량% 이하로 함유하는, 정제, 환약, 분말, 로젠지, 엘릭시르, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 분무제 (고체 또는 액상 매질중에서) 또는 연고의 형태일 수 있다.

경구 투여를 위한 정제는 옥수수, 녹말 또는 알긴산과 같은 붕괴제 및/또는 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석과 같은 윤활제와 함께, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토즈, 포스폰산 칼슘과 같은 적합한 부형제를 포함할 수 있다.

하기의 제형화 실시예는 예시만을 위한 것이며, 어떤 방법으로도 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아니다. 용어 " 활성성분 (Active Ingredient)" 은 본 발명의 1H-인돌-3-아세트아미드 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

제형화 1

정제는 하기의 성분들을 사용하여 제조한다.

	함량 (mg/캡슐)
활성 성분	250
셀룰로즈, 미세결정	400
이산화 규소, 발연	10
스테아르산	5

상기 성분을 블렌드하고, 압착하여 중량이 각각 665 mg인 정제를 제조하였다.

제형화 2

분무액은 하기의 성분들을 사용하여 제조한다.

	중량
활성 성분	0.25
에탄올	25.75
클로로디플루오로메탄 추진제	74.00

상기 활성 성분을 에탄올과 혼합하고 혼합물을 추진제 부분에 가하고, -30 ℃로 냉각시키고 충진기로 옮겼다. 필요한 양을 이어서 강철 용기에 채우고 추진제의 잔여물로 희석하였다. 이어서, 밸브부를 상기 용기에 장착하였다.

분석 시험 실험

분석 시험 실시예 1

하기의 색소 생산성 시험 분석 방법은 재조합 인간 분비성 포스포리파제 A_2의 저해제를 식별하고 평가하는데 사용하였다. 본원에 기술된 시험 분석은 96 웰 미량역가 판을 사용하여 고부피 선별을 위해 응용되었다. 상기 시험 분석법의 일반적 기술은 로르제이. 레이놀드, 로리 엘. 휴즈 및 에드워드 에이. 테니스 (Laure J. Reynolds, Lori L. Huhges and Edward A. Dennis)의 논문 (" Anaylsis of Human Synovial Fluid Phospholipase A_2 on Short Chain Phosphatidylcholin-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader" , Analytical Biochemistry, 204, pp. 190-197, 1992)에 개시되어 있다.

시약:

반응 완충용액-

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.47 g/L)

KCl (7.455 g/L)

소 혈청 알부민 (무 지방산) (1 g/L)

(시그마 A-7030 (Sigma A-7030), 미합중국 미주리, 세인트 루이스 소재, 시그마 케미칼 Co (Sigma Chemical Co.) 제품)

트리스 HCl (3.94 g/L)

pH 7.5 (NaOH로 조정하였다)

효소 완충용액 -

0.05 NaOAc·3H$_2$O, pH 4.5

0.2 NaCl

아세트산으로 pH를 4.5로 조정하였다.

DTNB - 5,5" -디티오비스-2-니트로벤조산

라세미 디헵탄오일 티오 - PC

라세미 1,2-비스(헵탄오일티오)-1,2-디데옥시-sn-글리세로-3-포스포릴콜린

트리톤 X-100^{TM} (Triton X-100 ^{TM})은 반응 완충 용액중의 6.249 mg/ml 에서 10μM가 되도록 제조.

반응 혼합물 -

클로로포름중의 100 mg/ml 농도로 제공된 라세미 디헵탄오일티오 PC 의 부피를 측정하여 건조시키고 10 밀리몰의 트리톤 X-100^{TM} 비이온성 세제 수용액에 재용해시켰다. 반응 완충 용액을 용액에 가하고, 이어서 DTNB를 가하여 반응 혼합물을 얻었다.

수득한 반응 생성물은 pH 7.5에서 완충 수용액 중에서 1mM 디헵탄오일 티오-PC 기질, 0.29 mM 트리톤 X-100 ^{TM} 세제 및 0.12 mM DTMB을 함유한다.

시험분석 방법 :

1. 모든 웰에 반응 혼합물 0.2 mℓ를 가한다.

2. 시험 화합물 10 μℓ (또는 용매 블랭크)를 적절한 웰에 가하고 20초 동안 혼합한다.

3. sPLA$_2$ 50 nG (10 μℓ)를 적절한 웰에 가한다.

4. 판을 40℃에서 30분동안 항온 배양한다.

5. 자동 판 판독기로 405 nm에서 웰의 흡광도를 읽는다.

모든 화합물을 3중으로 시험하였다. 전형적으로, 화합물을 최종 농도 5 μg/ml로 시험하였다. 화합물은 405 nm에서 측정하였을때, 40%의 저해를 보이거나 또는 저해되지 않은 대조 반응에 비하여 큰 저해를 보일 경우에 활성으로 생각하였다. 405 nm에서 색이 발현이 부족하면 저해의 증거이다. 초기에 활성이 있는 것으로 나타난 화합물은 그들의 활성을 확인하기 위하여 재시험 분석하였고, 충분히 활성일 경우, IC_{50} 값을 측정하였다. 전형적으로, 상기 IC_{50} 값은 시험 화합물을 연속적으로 2배로 희석하여 최종 농도가 45 μg/ml 내지 0.35 μg/ml의 범위가 되도록하여 측정하였다. 보다 효능있는 저해제는 매우 큰 희석이 필요하다. 모든 경우에 있어서, 저해되지 않은 대조 반응에 대한, 저해제를 함유하는 효소반응에 의해 생성되는 405 nm에서 측정된 % 저해를 측정하였다. 각 표본은 3중으로 적정하고, 결과치는 도도시와 IC_{50} 값의 계산을 위해 평균하였다. IC_{50} 값은 log농도 대 10-90% 저해 범위의 저해치를 도시하여 측정하였다. 각 IC_{50} 값은 3회 측정하였다.

인체 분비성 포스포리파제 A_2 저해 시험의 결과 - 아미드

실시예	인체 분비성 PLA_2 IC_{50}의 저해 ± 표준 편차 (시험 3 내지 5)
1	1.33 ± 0.45 uM
2	0.84 ± 0.38 uM
3	3.70 ± 2.82 uM
4	2.05 ± 0.85 uM
5	0.84 ± 0.17 uM
6	1.30 ± 0.29 uM
7	5.45 ± 1.62 uM
8	21.39 ± 8.55 uM
9	0.26 ± 0.11 uM
10	38.08 ± 2.82 uM
11	0.25 ± 0.03 uM
12	0.40 ± 0.09 uM
13	0.92 ± 0.24uM
14	8.48 ± 5.25 uM
15	1.51 ± 0.58 uM
16	1.84 ± 0.44 uM
17	1.61 ± 0.44 uM
18	0.80 ± 0.05 uM
19	1.16 ± 0.41 uM
20	1.05 ± 0.11 uM
21	0.43 ± 0.23 uM
22	0.15 ± 0.04 uM
23	0.92 ± 0.36 uM
24	0.06 ± 0.02 uM
25	3.34 ± 0.46 uM
26	2.49 uM

실시예	인체 분비성 PLA_2 IC_{50}의 저해 ± 표준 편차 (시험 3 내지 5)
27	3.30 ± 0.10 uM
28	1.55 ± 0.93 uM
29	1.23 ± 0.33 uM
30	3.61 ± 0.75 uM
31	0.45 ± 0.08 uM
32	12.21 ± 0.55 uM
33	0.30 ± 0.12 uM
34	7.96 ± 1.22 uM
35	2.36 ± 0.15 uM
36	7.46 ± 1.66 uM
37	9.44 ± 1.44 uM
38	0.40 ± 0.07 uM
39	1.38 ± 0.28 uM
40	0.05 ± 0.01 uM
41	0.06 ± 0.01 uM
42	0.23 ± 0.06 uM
43	0.07 ± 0.03 uM
44	0.38 ± 0.14 uM
45	1.55 ± 0.51 uM
46	0.16 ± 0.19 uM
47	0.09 ± 0.06 uM
48	>100 uM
49	0.47 ± 0.05 uM
50	2.47 ± 1.31 uM
51	8.28 ± 4.33 uM
52	0.77 ± 0.27 uM
53	0.68 ± 0.00 uM
54	0.65 ± 0.15 uM

실시예	인체 분비성 PLA_2 IC_{50}의 저해 ± 표준 편차 (시험 3 내지 5)
55	22.0 ± 6.0 uM
56	0.34 ± 0.10 uM
57	1.27 uM
58	0.05 ± 0.00 uM
59	0.074 ± 0.016 uM
60	0.104 ± 0.017 uM
61	0.27 uM
62	0.02 ± 0.01 uM
63	0.039 ± 0.005 uM
64	0.016 ± 0.001 uM
65	0.36 ± 0.13 uM
66	0.36 ± 0.07 uM
67	1.68 uM
68	1.45 uM; 1.12 uM
69	1.38 ± 0.52 uM
70	5.88 ± 1.17 uM
71	2.37 ± 0.79 uM
72	0.050 ± 0.15 uM
73	0.010 ± 0.001 uM
74	0.024 ± 0.002 uM
75	0.039 ± 0.004 uM
76	0.337 uM; 0.305 uM
77	0.336 ± 0.023 uM
78	0.118 ± 0.011 uM
79	0.046 ± 0.006 uM
80	0.20 ± 0.09 uM
81	3.8 uM; 3.6 uM
82	3.68 ± 0.19 uM

실시예	인체 분비성 PLA_2 IC_{50}의 저해 ± 표준 편차 (시험 3 내지 5)
83	0.15 ± 0.04 uM
84	0.195 ± 0.065 uM
85	0.050 ± 0.019 uM
86	0.42 ± 0.21 uM
87	0.072 ± 0.017 uM
88	0.033 ± 0.006 uM
89	0.12 ± 0.02 uM
90	0.09 ± 0.01 uM
91	0 02 ± 0.01 uM
92	0.014 ± 0.004 uM
93	0.14 ± 0.04 uM
94	0.612 ± 0.065 uM
95	1.01 ± 0.32 uM
96	0.62 ± 0.18 uM
97	0.15 ± 0.01 uM
98	1.15 ± 0.32 uM
99	0.54 ± 0.18 uM
100	3.84 ± 1.32 uM
101	1.89 ± 0.50 uM

분석 시험 실시예 2

방법:

웅성 하틀리 스트레인 기니아 돼지 (Hartley strain guinea pigs) (500-700 g)를 경부 탈구로 살상하고 손상되지 않은 심장과 폐를 제거하여 통기된 (95% O_2: 5% CO_2) 크렙스 완충용액 (Krebs buffer)에 두었다. 하엽의 외측 가장자리에 평행하게 절단된 손상되지 않은 실질성 분절 (8x4x25 mm)로부터 후면 흉막 정맥 (4x1x25 mm)을 절제하였다. 단엽으로부터 수득하고, 단일조직 표본을 대표하는 2개의 인접한 흉막 정맥은 양 말단을 묶고, 금속 보조 로드에 독립적으로 연결하였다. 하나의 로드는 그래스 힘변위 변환기 모델 FTO3O(Grass forcedisplacement transducer, Model FTO3C, 미합중국 매사츄세츠 퀸시 소재의 그래스 메디칼 인스트루먼츠 (Grass Medical Instruments Co.)사 제품)에 연결하였다. 등장성 장력 변화는 모니터 및 열 판독기 (필라델피아 맬버른 소재의 모듈라 인스트루먼츠(Modula Instruments)사 제품)에 표시되었다. 모든 조직은 37 ℃로 유지되는 재킷이 내장된 10 mℓ 조직 액조에 두었다. 상기 조직 액조는 연속적으로 통기되고, 변형된 크렙스 용액 [조성 (밀리몰 농도) : NaCl, 118.2; KCl, 4.6; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 2.5; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$. 1.2; $NaHCO_3$, 24.8; KH_2PO_4, 1.0 및 덱스트로즈 10.0]을 함유하였다. 폐의 반대쪽 엽의 흉막 정맥은 대응 실험에 사용하였다. 장력/반응 곡선으로부터 보인 예비 데이타는 800 mg의 정지 장력이 최적임을 나타낸다. 액조의 유체를 주기적으로 교체하면서 상기 조직을 45 분 동안 평형화시켰다.

누적 농도 - 반응 곡선 :

먼저 조직 생존 능력을 시험하고 일관된 반응을 얻기위하여 KCl (40 mM)로 조직을 3회 챌린지시켰다. KCl에 대한 최대 반응을 기록한 후, 상기 조직을 세척하고 다음의 챌린지 이전에 바셀린에 되돌려놓았다. 상기 농도가 조직과 접촉하여 (상기 참조문헌 1) 유지되면서 반-$\log_{10}$ 증가에 의해 조직내의 작용물질 농도 ($sPLA_2$)를 증가시켜 흉막 정맥으로부터 누적 농도-반응 곡선을 얻었다. 상기 농도에 의해 유발된 수축의 고원부에 이른후, 작용물질의 농도는 증가하였다. 각각의 조직으로부터 하나의 농도-반응 곡선을 얻었다. 다른 동물들로부터 수득한 조직간의 변이성을 최소화하기 위해, 수축성 반응은 최종 KCl으로 얻은 최고 반응의 백분율로 표현하였다. $sPLA_2$의 수축성 효과에 미치는 각종 약물의 효과를 연구할 경우 $sPLA_2$ 농도-반응 곡선을 시작하기에 앞서서, 상기 화합물 및 그들 각각의 비히클을 상기 조직에 30분 동안 가하였다.

통계적 분석 :

상이한 실험에서의 데이타를 함께 계산하여 최대 KCl 반응(평균 ± 표준 편차)의 백분율로서 나타내었다. 농도 반응 곡선에서, 약물에 의해 유도되는 오른쪽으로의 변화를 계산하기 위하여, 상기 곡선은 와드 (Waud)의 논문 (참고 문헌 2, p.163의 방정식 26)에 기술한 바와 유사한 통계적 비선형 모형법을 사용하여 동시에 분석하였다. 상기 모형은 4가지 매개변수를 포함하였다: 각각의 곡선에 대해 동일하다고 가정한 최대 조직 반응, 대조 곡선에 대한 ED_{50}, 곡선의 기울기 및 동일한 반응을 달성하기 위하여 작용물질을 2배로 증가시키는 것을 필요로하는 길항물질의 농도 pA_2. 와드(Waud)의 논문 (1976, 참고 문헌 2, p.164의 방정식 27)에 기술한 바와 유사한 통계적 비선형 모형 법을 사용하여 쉴드 기울기 (Schild slope)를 1로 결정하였다. 쉴드 기울기 1은 상기 모형이 경쟁적 길항물질 가정과 일치함을 가리킨다; 따라서, 상기 pA_2를 겉보기 저해제의 분리상수 K_B로서 해석할 수 있다.

최고 반응의 약물-유도 억제를 계산하기 위하여, $sPLA_2$ 반응(10 μg/ml)을 약물의 부재 또는 존재하에 측정하고 각 조직 쌍에 대해 퍼센트 저해를 계산하였다. 저해 활성의 전형적 실시예는 하기의 표 2에 나타내었다.

참고 문헌 1 - 제이. 엠. 반 (van, J. M.) Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299-330, 1963.

참고 문헌 2 - 디. 와드 (Waud, D.) ; Analysis of dose-responese relationships in Advanced in General and Cellular Pharmacology 편집 나라하시, 비안키 (Narahashi, Bianchi) 1:145-178,1976.

[표 2]

	조직 시험 ($sPLA_2$)	
실시예의 화합물	겉보기 K_B (μM)	%억제율 (30 μM)[3] (10 μM^)[4]
4	22.54 ± 3.91	10.5 ± 23.1
5	2.43 ± 0.88	74.9 ± 4.2
9	5.91 ± 0.97	49.2 ± 9.4
12	7.93 ± 3.52	30.3 ± 15.2
16	4.92 ± 0.60	51.7 ± 4.2
18	1.98 ± 0.35	74.1 ± 4.0
23	2.38 ± 0.59	83.3 ± 2.7

각주:

3 30 μM의 화합물 농도에서 $sPLA_2$ 수축의 % 억제율.

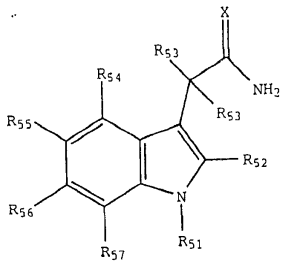
4 10 μM의 화합물 농도에서 $sPLA_2$ 수축의 % 억제율.

본 발명이 상기 특정 실시 태양에 의해 예시되었지만, 상기 특정 실시예는 첨부된 특허 청구 범위에 기술한 바와같은 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

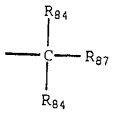
하기 일반식 (V)로 나타낸 1H-인돌-3-아세트아미드 화합물, 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 및 그의 알킬에스테르 전구약물 유도체:



(V)

상기식에서,

X는 산소이고;

R_{51}은 하기 일반식  의 그룹이고;

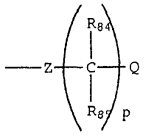
상기식에서,

R_{84} 는 수소 또는 C_1-C_{10} 알킬이고,

R_{87} 은 -$(CH_2)_m$-(페닐) 또는 $(CH_2)_m$-(비페닐)(여기서, m은 0 내지 2이고, 페닐 또는 비페닐 라디칼은 비치환되거나 할로, -CN, -CHO, OH, 니트로, 페닐, -SH, C_1-C_{10} 알킬티오, C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕실, 카복실, 아미노, 하이드록시아미노, 또는 치환되거나 또는 비치환된 5원 내지 8원 헤테로사이클 환으로 치환됨)이고;

R_{52} 는 할로, 메틸티오, 사이클로프로필, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R_{53} 은 각각 독립적으로 수소 또는 할로이고;

R_{54} 및 R_{55}는 수소인 (a) 그룹 및 일반식  을 갖는 (b) 그룹으

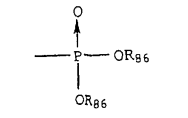
로부터 각각 독립적으로 선택되나,

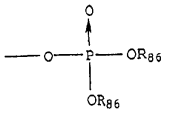
단, R_{54} 및 R_{55} 중 하나 이상은 (b)로부터 선택되어야 하고, R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{10} 알킬, 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 는 함께 =O이고;

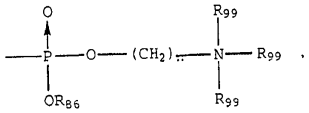
p는 1 내지 5이고,

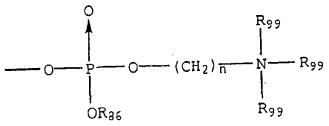
Z는 결합, -O-, -N(C_1-C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

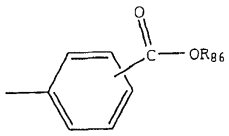
Q는 -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,

 ,

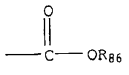
 ,

 ,





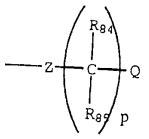
또는



이고,

상기식에서, n은 1 내지 8이고; R_{86} 은 수소, 금속 또는 C_1-C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R_{99} 는 수소 또는 C_1-C_{10} 알킬로부터 선택되고;

R_{56} 및 R_{57} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 아릴, 아르알킬, C_1 - C_{10} 할로알킬, C_1 - C_{10} 알콕시, C_1 - C_{10} 할로알콕시, 페녹시, 할로, 하이드록시, 카복실 또는 일반식



을 갖는 그룹이고;

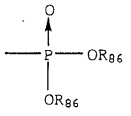
상기식에서,

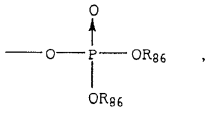
R_{84} 및 R_{85} 는 서로 독립적으로 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 하이드록시로부터 선택되거나, 또는 R_{84} 및 R_{85} 는 함께 =O이고;

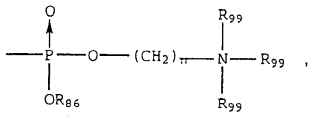
p는 1 내지 5이고,

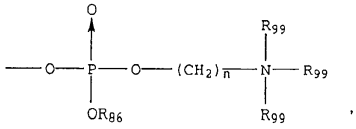
Z는 결합, -O-, -N(C_1 - C_{10} 알킬)-, -NH- 또는 -S-이며;

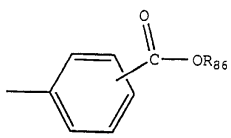
Q는 -5-테트라졸릴, $-SO_3H$,



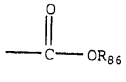








또는



이고,

상기식에서, n은 1 내지 8이고; R_{86} 은 수소, 금속 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R_{99} 는 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로부터 선택된다.