

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 403/14

A61K 31/40

(11) 공개번호 특2000-0029637

(43) 공개일자 2000년05월25일

| | | | |
|---------------|---|-------------|---------------|
| (21) 출원번호 | 10-1999-7000706 | (87) 국제공개번호 | WO 1998/04552 |
| (22) 출원일자 | 1999년01월28일 | (87) 국제공개일자 | 1998년02월05일 |
| 번역문제출일자 | 1999년01월28일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/EP1997/03889 | | |
| (86) 국제출원출원일자 | 1997년07월19일 | | |
| (81) 지정국 | EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 터키 폴란드 러시아 싱 가포르 유고슬라비아 | | |
| (30) 우선권주장 | 60/022,079 1996년07월29일 미국(US) | | |
| (71) 출원인 | 에프. 호프만-라 로슈 아게 프리돌린 클라우스너; 룩란드 비. 보레르 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 휴린도나마리 미국뉴저지주08501알렌타운타일러코트8 키이쓰데니스달톤 미국뉴저지주07042몬트클레어멘델테라스8 | | |
| (72) 발명자 | | | |
| (74) 대리인 | 김창세, 장성구 | | |

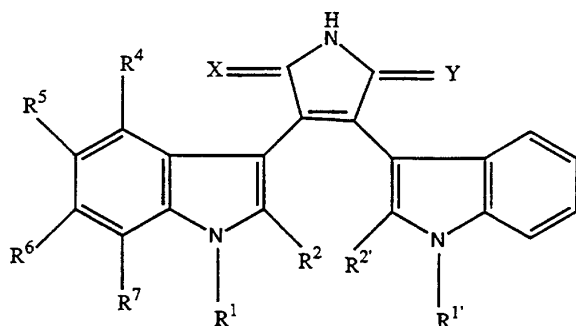
심사청구 : 없음

(54) 세포증식억제용으로서의치환된비스인돌릴말레이미드

요약

하기 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 약제학적으로 허용가능한 이의 전구체, 하기 화학식 I의 산성 화합물과 염기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 하기 화학식 I의 염기성 화합물과 산의 약제학적으로 허용가능한 염은 암의 치료에 유용한 항증식제이다:

화학식 I



상기 식에서,

R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 알킬, 아릴, 알케닐 또는 알킬닐이고;R² 및 R^{2'}은 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, CHO , $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, 수소, 할로겐, 시아노, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 니트로, 아미노, 아실아미노, 아르알킬옥시, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬설퍼닐 또는 알킬설폰일이고, 단 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷중 하나 이

상은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고;

R^8 은 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^9 는 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{10} 은 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 아실이고;

R^{13} 은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고;

X 및 Y 중 하나는 0를 나타내고, 다른 하나는 O, S, (H,OH) 또는 (H,H)를 나타낸다.

명세서

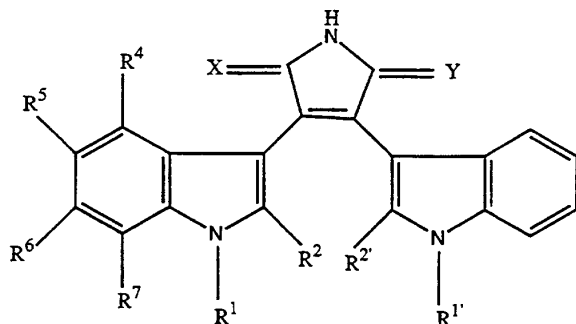
기술분야

본 발명은 치환된 피롤에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

더욱 구체적으로는, 본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 피롤 뿐만 아니라 약제학적으로 허용가능한 이의 전구체(prodrug), 하기 화학식 I의 산성 화합물과 염기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 하기 화학식 I의 염기성 화합물과 산의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 $R^{1'}$ 은 독립적으로 알킬, 아릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, CHO , $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, 수소, 할로겐, 시아노, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 니트로, 아미노, 아실아미노, 아르알킬옥시, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬설피닐 또는 알킬설폰닐이고, 단 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 하나 이

상은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고;

R^8 은 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^9 는 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{10} 은 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 아실이고;

R^{13} 은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고;

X 및 Y 중 하나는 0를 나타내고, 다른 하나는 O, S, (H,OH) 또는 (H,H)를 나타낸다.

상기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염은 암의 치료 또는 억제, 특히 딱딱한 종양의 치료 또는 억제에 유용한 항증식제이다. 본 발명의 화합물은 유방 종양 및 결장 종양의 치료 또는

억제에 특히 유용하다.

본원에 사용된 "알킬"이란 용어는 단독으로 또는 조합되어 하이드록시, 알콕시, 아미노, 할로겐, 티오알킬, 시아노, 카복시 또는 카복실산 유도체 또는 알킬설퍼닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환되거나 또는 비치환된, 탄소수가 최대 10, 바람직하게는 최대 5인 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, t-부틸 및 펜틸을 의미한다. "알콕시"란 용어는 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같은 기, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시 등을 나타낸다. 할로알킬 기는 하나 이상의 할로겐 원자를 가질 수 있고, 이런 기의 예들은 클로로메틸 및 트리플루오로메틸이다. "아실"이란 용어는 단독으로 또는 조합되어 탄소수가 최대 10, 바람직하게는 최대 5인 비치환되거나 치환된 알칸산, 예를 들면 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 트리플루오로아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 아미노아세틸 또는 아미노-프로피오닐로부터, 또는 비치환되거나 치환된 방향족 카복실산, 예를 들면 벤조일로부터 유도된 기를 의미한다. 알칸산 상의 치환체의 예들은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 하이드록시, 알콕시, 아미노, 할로겐, 티오알킬, 시아노, 카복시, 카복실산 유도체 또는 알킬 설퍼닐 등. 방향족 카복실산 상의 치환체의 예들은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 할로겐, 알킬, 하이드록시, 벤질옥시, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 아미노, 시아노 등. "아릴"이란 용어는 단독으로 또는 조합되어 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체를 가지는 페닐 기 또는 비치환된 페닐 기를 의미하고, 상기 치환기의 예들은 할로겐, 알킬, 하이드록시, 벤질옥시, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 아미노 및 시아노이다. "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. "카복실산 유도체"란 용어는 에스테르, 아마이드, 시아노, 산 염화물 등을 의미한다. "알케닐"이란 용어는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 탄소수가 2 내지 5인 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 탄소수가 3 내지 5인 기가 바람직하다. "알킬닐"이란 용어는 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 탄소수가 2 내지 5인 직쇄 또는 분지쇄를 지칭한다. 탄소수가 3 내지 5인 기가 바람직하다.

본원에 사용된 "약제학적으로 허용가능한 전구체"란 용어는 생리학적 조건하에서 또는 가용매분해에 의해 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염으로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다.

상기 화학식 I에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 바람직하게는 알킬이다. 특히 바람직한 양태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 메틸이다.

바람직하게는, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 하나는 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO , $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고 나머지는 수소이다.

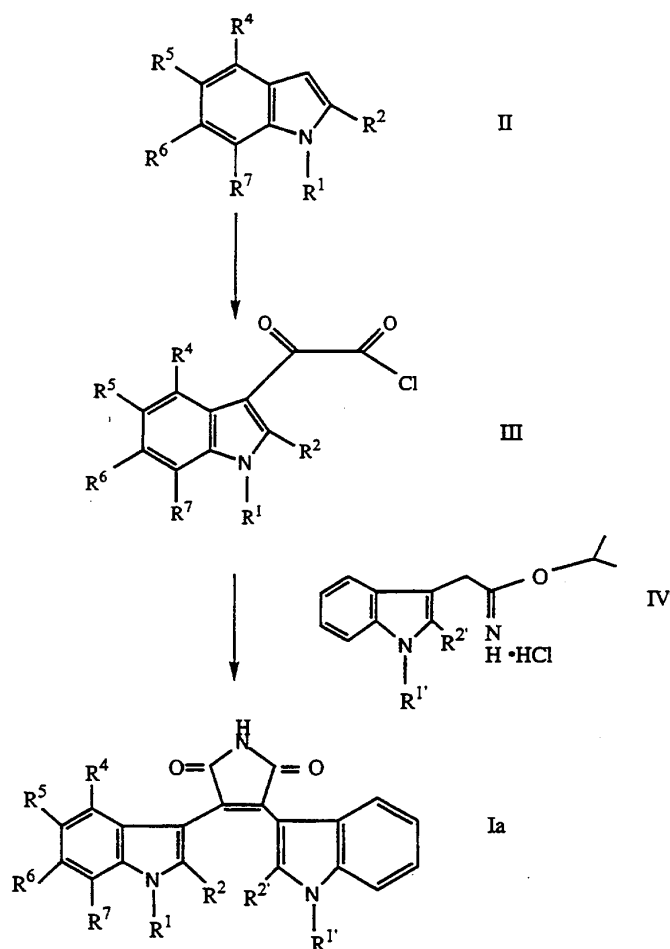
특히 바람직한 양태에서, R^6 은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO , $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고 R^4 , R^5 및 R^7 은 수소이다.

특히 바람직한 양태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, $R^{1'}$ 은 메틸이고, $R^{2'}$ 는 수소이고, R^4 , R^5 및 R^7 은 수소이고 R^6 은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 또는 CHO 이다.

특히 바람직한 화합물에서는, R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, $R^{1'}$ 은 메틸이고, $R^{2'}$ 는 수소이고, R^4 , R^5 및 R^7 은 수소이고 R^6 은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 및 CHO 이고, 이때 R^8 및 R^9 은 알킬, 바람직하게는 메틸이고, R^{10} 은 알킬, 바람직하게는 메틸 또는 수소이고, R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 수소이다.

X 및 Y가 모두 0를 나타내는 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 의해 제조된다.

반응식 1



상기 식에서,

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 상기 정의된 바와 같고;

단, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 어떤 치환체라도 산 염화물과 반응하는 치환체이면, 예를 들면 R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 어떤 치환체라도 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 모노알킬아미노 또는 아미노알킬이면, 이런 치환체는 통상적인 보호기로 보호된다.

반응식 1에 개시된 바와 같이, 일반식 II의 화합물(공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조된 화합물)을 약 0°C 내지 용매의 환류 온도에서 불활성 용매, 예를 들면 할로겐화 지방족 탄화수소중에 옥살릴 클로라이드와 통상적으로 반응시켜 일반식 III의 상응하는 화합물을 형성한다.

일반식 III의 화합물을 0°C 내지 25°C의 온도에서 용매, 예를 들면 디클로로메탄중에서 일반식 IV의 화합물(공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조된 화합물) 및 트리ethyl아민과 반응시킨 후, 이어서 생성된 생성물을 약 25°C의 온도에서 톨루엔과 같은 용매 중에서 파라-톨루엔 설펡산(pTsOH)으로 처리하여 화학식 Ia의 상응하는 화합물을 형성한다. 일반식 III의 화합물과 일반식 IV의 화합물이 반응하는 동안 보호기를 사용했다면, 이러한 시점에서 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 보호기를 제거한다.

X 및 Y 중 하나가 0를 나타내고 다른 하나가 (H,OH)를 나타내는 화학식 I의 화합물은 X 및 Y가 모두 0를 나타내는 화학식 I의 화합물(화학식 Ia)을 착체 금속 하이드라이드로 환원시킴으로써 제조된다.

환원은 공지된 방법에 따라 환원 전에 인돌 고리 상의 치환체의 보호 및 환원 후 탈보호를 포함하는 공지된 기법으로 수행될 수 있다. 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 및 나트륨 디하이드로-비스(2-메톡시-에톡시)알루미늄에이트와 같은 다른 하이드라이드가 또한 사용될 수 있지만, 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 알칼리 금속 알루미늄 하이드라이드는 바람직하게는 착체 금속 하이드라이드로서 사용된다. 이러한 환원이 수행될 수 있는 적합한 불활성 유기 용매는 지방족 및 환상 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란(THF) 및 탄화수소, 예를 들면 헥산, 벤젠 및 톨루엔을 포함한다. 편리하게는, 이러한 환원은 실온 부근에서 수행된다.

X 및 Y 중 하나가 0를 나타내고 다른 하나가 (H,H)를 나타내는 화학식 I의 화합물은 X 및 Y 중 하나가 0를 나타내고 다른 하나가 (H,OH)를 나타내는 화학식 I의 화합물을 촉매 작용에 의해 수소화함으로써 제조될 수 있다.

통상적인 과정은 공지된 과정에 따라 인돌 고리 상의 치환체의 보호 및 탈보호를 포함하는 촉매 수소화를 수행하는데 사용될 수 있다.

따라서, 촉매 수소화는 팔라듐 또는 백금 촉매, 예를 들면 팔라듐/탄소(Pd/C)와 같은 귀금속 촉매 및 알칸올(예를 들면, 메탄올 또는 에탄올)과 같은 불활성 유기 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 이러한 촉매 수소화는 실온 부근 및 대기압하에서 적절하게 수행된다.

X 및 Y가 0이고 나머지가 S인 화학식 I의 화합물은 X 및 Y 모두가 0인 화학식 I의 화합물을 황화제와 반응시킴으로써 제조된다.

통상적인 과정은 당해 기술분야의 숙련인들에게 공지된, 황화전 및 황화 후 탈보호화 전에 치환체의 보호 화를 비롯한 황화 반응을 수행하는데 사용될 수 있다. 황화반응은 오황화인, 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)[2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,2-디티옥소-1,3,2,4-디티아포스페탄: Bull. Soc. Chim. Belg. 87(1978)229-238] 또는 데이비 시약(Davy reagent)[2,4-비스(메틸티오)-1,3,2,4-디티아디포스페탄: Sulfur. Lett. 1983, 1, 167]을 사용하여 수행된다. 이러한 반응은 불활성 유기 용매[예: 지방족 또는 환상 에테르(예: 디메톡시에탄) 또는 할로겐화할 수 있는 방향족 탄화수소(예: 벤젠, 톨루엔, 또는 클로로벤젠)]중에 승온, 특히 반응 혼합물의 환류 온도에서 통상적으로 수행된다.

경우에 따라, 화학식 I의 산성 화합물은 염기를 이용하여 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있거나, 또는 화학식 I의 염기성 화합물은 산을 이용하여 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

화학식 I의 산성 화합물을 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것은 공지된 기법으로 적당한 염기로의 처리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 염은 무기 염기로부터 유도된 염, 예를 들면 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염 뿐만 아니라 유기 염기, 예를 들면 에틸렌디아민, 모노에탄올아민 또는 디에탄올아민으로부터 유도된 염이다. 화학식 I의 염기성 화합물을 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것은 공지된 기법으로 적당한 산으로의 처리에 의해 수행될 수 있다. 적당한 염은 무기 산, 예를 들면 염화수소, 브롬화수소, 포스페이트 또는 설페이트로부터 유도된 염 뿐만 아니라 유기 산, 예를 들면 아세트산, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 말레에이트, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트로부터 유도된 염이다.

화학식 I의 피롤 및 약제학적으로 허용가능한 이들의 염은 세포 과정, 예를 들면 세포 증식을 억제하고, 기관 이식물과 조합하여 또한 종양학에서 관절염, 면역 질병과 같은 염증성 질환의 치료 또는 억제에 사용될 수 있다.

상피성 유방암 세포주(MDAMB-435)를 ATCC(미국 종균 보존소, American Type Cell Culture Collection)로부터 구입하고, ATCC에 의해 추천된 배지에서 배양 성장시켰다. 여러 화합물의 이들 세포 성장에 대한 영향을 분석하기 위해, 세포를 96웰 조직 배양 플레이트(시험 플레이트)에서 1500세포/웰의 농도로 도말했다. 세포를 도말한 다음 날, 분석할 화합물을 100 %의 DMSO(디메틸 설폭사이드)에 용해시켜 10 mM 원료 용액을 수득했다. 각 화합물을 H₂O에서 1 mM로 희석하고, 배지를 함유한 96웰 마스터 플레이트(master plate)의 제 1 열에서 3개의 웰에 첨가하여 40 μM의 최종 농도를 수득했다. 이어서 화합물을 "마스터 플레이트"의 배지에 차례로 희석했다. 이어서 희석된 화합물(들)을 세포를 함유한 시험판으로 전달했다. 부형제의 열 "대조 세포"에 DMSO를 넣었다. 각 웰에서 DMSO의 최종 농도는 0.1 %였다. 약을 첨가한지 5일 후, MDA-MB435 세포를 함유하는 플레이트를 다음과 같이 분석하였다. 약을 첨가한지 7일 후, SW480 세포를 함유하는 플레이트를 다음과 같이 분석하였다.

MTT(3-(4,5 메틸 티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드; 티아졸릴 블루)를 각 웰에 첨가하여 1 mg/ml의 최종 농도를 수득했다. 이어서 플레이트를 2.5 내지 3시간동안 37°C에서 배양했다. 이어서 MTT 함유 배지를 제거하고, 50 μl의 100 %의 에탄올을 각 웰에 첨가하여 포르마잔을 용해했다. 이어서 흡광도를 자동화된 플레이트 판독기(바이오-테크(Bio-tek) 미세 플레이트 판독기)를 사용하여 판독했다. IC₅₀을 리드 앤드 먼쉬 방정식(Reed and Munsch equation)(문헌[Am. J. Hygiene Vol. 27 pgs. 493-497, 1938]을 참조)을 사용하여 계산했다.

결과는 하기 표 1에 제공한다.

[표 1]

| 활성 세포주의 증식 활성 | | |
|---------------|------------------------------|---------------------------|
| 화합물 | MDAMB435 IC ₅₀ μM | SW480 IC ₅₀ μM |
| 실시예 3 | 0.3 | 0.83* |
| 실시예 4a | 0.01* | 0.01* |
| 실시예 4b | 0.032 | 0.054 |
| 실시예 1 | 0.03 | 0.008 |
| 실시예 4c | 0.07* | 0.11* |
| 실시예 5 | 0.42 | 0.35* |

| | | |
|------------------|------|-------|
| 실시 예 6 | 0.7* | 시험 안됨 |
| * 두가지 별개의 실험의 평균 | | |

화학식 1의 피롤 및 이들의 상기 언급된 염은 예를 들면, 약제학 제제의 형태로 약제로서 사용될 수 있고, 예를 들면 정제, 피복된 정제, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 이들은 또한 예를 들면 좌약의 형태로 직장으로, 또는 예를 들면 주사 용액의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다.

약제학 제제의 제조를 위해, 이들 화합물을 치료학적으로 불활성, 무기 또는 유기 담체와 배합할 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테르산 또는 이의 염은 정제, 피복된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 연질 캡슐에 적합한 담체는 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올이다. 그러나, 활성 물질의 성질에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에 담체는 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는 물, 폴리올, 사카로스, 전화당 및 글루코스이다. 주사 용액에 적합한 담체는 물, 알콜, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이다. 좌약에 적합한 담체는 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방 및 반고체 폴리올이다.

약제학 제제는 또한 보존제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압 변화용 염, 완충제, 피복제 또는 산화 방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 약제학적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다.

상기 언급된 바와 같이, 화학식 1의 피롤 및 이들의 상기 언급된 염은 중앙학적, 염증성, 면역학적, 기관지폐 및 심혈관 질환의 치료 또는 억제에 사용될 수 있다. 투여량은 광범위한 제한 내에서 다양할 수 있고, 물론 각각의 구체적인 경우에 개인적 필요성에 따라 조정될 것이다. 일반적으로, 성인에 경구 투여의 경우에서, 적절하다면 상한을 초과할 수 있지만, 약 5 mg 내지 5000 mg의 일일 투여량이 적합하다. 일일 투여량은 단일 투여 또는 분할 투여로서 투여될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 설명한다.

실시예

실시예 1

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카보니트릴

공지된 화합물인 1-메틸-1H-인돌-6-카보니트릴(1.0 g, 6.4 mmol)을 에틸 에테르(Et₂O, 25mL)중에 용해시키고, 빙욕조에서 냉각시키고 옥살릴 클로라이드(0.95 mL, 10.9 mmol, 1.7 당량)로 처리하였다. 빙욕조에서 꺼낸 후, 황색 고체가 곧바로 침전되었다. 이러한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 고체를 수거하고 에틸 에테르로 세척하고 진공하에 30분 동안 건조시켜서 (6-시아노 1-메틸-1H-인돌-3-일)-옥소-아세틸 클로라이드 1.53 g(96%)을 제공하였다. 2-(1-메틸-1H-인돌-3일)-아세트아미드산 이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(1.66 g, 6.2 mmol, 1 당량)과 함께 이러한 물질(1.53 g, 6.2 mmol)을 CH₂Cl₂(100 mL)중에 부유시키고 빙욕조중에 냉각시켰다. 혼합물을 Et₃N(3.5 mL, 24.8 mmol, 4당량)으로 처리하고 30분 동안 0°C에서 교반한 후, 추가로 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(150 mL)로 희석시키고, H₂O(50 mL)로 세척한 후 0.5N HCl(50 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜서 어두운 오일을 수득하였다. 잔사물을 톨루엔(30 mL)중에서 취하여 빙욕조중에 냉각시킨 후 pTsOH(1.3 g, 6.8 mmol, 1.1 당량)로 처리한 후 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전된 적색 고체를 수거하여 적은 체적의 톨루엔, 헥산, H₂O로 세척한 후 500 mL CH₂Cl₂ 및 75 mL 포화된 NaHCO₃으로 나누었다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 증발시켜서 적색 고체 2 g을 수득하였다. 고체를 차가운 CH₂Cl₂로 세척한 후 아세톤/헥산으로부터 재결정화하여 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카보니트릴 938 mg을 수득하였다.

실시예 2

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-5-카보니트릴

공지된 화합물인 1-메틸-1H-인돌-5-카보니트릴(0.4 g, 2.55 mmol)을 에틸 에테르(25 mL)중 용해하였고 빙욕조중에 냉각시키고 옥살릴 클로라이드(0.35 mL, 4.0 mmol, 1.6 당량)로 처리하였다. 이러한 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 증발에 의해 제거하고 CH₂Cl₂로부터 다시 증발시켰다. 2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-아세트아미드산 이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(0.68 g, 2.55 mmol, 1 당량)와 이러한 잔사를 CH₂Cl₂(50 mL)중에 부유시키고 빙욕조중에 냉각시켰다. 혼합물을 트리에틸아민 Et₃N(1.4 mL, 10 mmol, 4당량)으로 처리하고 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석시키고, H₂O(25 mL)로 세척한 후 0.5 N HCl(25 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 어두운 오일을 수득하였다. 잔사물을 톨루엔(50 mL)중에서 취하고 빙욕조중에서 냉각시킨 후 pTsOH(0.53 g, 2.8 mmol, 1.1 당량)으로 처리한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 톨루엔을 증발시키고, 잔사물을 CH₂Cl₂(100 mL)중에 용해시킨 후, NaHCO₃(30 mL), H₂O(30 mL) 및 염수(30 mL)로 포화시켰다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과시키고 증발시킨 후 속성 칼럼 크로마토그래피(헥산중 10% 에틸 아세테이트[EtOAc])에 의해 정제하였다. 생성물을 차가운 CH₂Cl₂로 추가로 세척하여 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-5-카보니트릴 0.43 g을 수득하였다.

실시예 3

아세트산 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르

a) 아세트산 1-메틸-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르

N,N-디메틸포름아미드(DMF)(20 mL)중 NaH(8.2 mM)을 0℃까지 냉각시킨 후, DMF(8 mL)중 공지된 1H-인돌-6-메탄올(1 g, 6.8 mM)의 용액으로 처리하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, DMF(2 mL)메틸 요오드화물(MeI, 51 mL, 8.2 mM)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 밤새 교반한 후, 얼음/H₂O(250 mL) 안으로 부어 넣고 EtOAc(50 mL × 3)으로 추출하였다. 유기 분획을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 속성 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-메틸-1H-인돌-6-메탄올(0.82 g, 75%)을 수득하였다. 이러한 생성물(1-메틸-1H-인돌-6-메탄올, 1 g, 6.2 mM)을 피리딘(5 mL) 및 아세트산 무수물(Ac₂O, 5 mL)의 혼합물중 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사물을 속성 크로마토그래피에 의해 정제하여 아세트산 1-메틸-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르 1.09 g을 수득하였다.

b) 아세트산 1-메틸-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르(1.09 g, 5.7 mM)를 Et₂O(30 mL)중에 용해시킨 후 0℃까지 냉각시키고 옥살릴 클로라이드(0.87 mL, 10 mm)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 가열하면서 밤새 교반하였다. 황색 침전물을 수거하고 Et₂O로 세척하고 건조시켜 글리옥살릴 클로라이드 부가물 1.5 g, 아세트산 3-클로로카보닐-1-메틸-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르 1.5 g을 수득하였다. 글리옥살릴 클로라이드 부가물(1.5 g, 5 mM) 및 2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-에탄이미드산 이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드(1.3 g, 5mM)을 CH₂Cl₂(30 mL)과 결합하여, 0℃까지 냉각시키고 Et₃N(2.84 mL, 20 mM)으로 처리하였다. 실온까지 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, H₂O(50 mL)로 추출하고 0.5 M HCl(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 적색 고체를 수득하였다. 이러한 물질을 톨루엔(70 mL)과 결합하고 p-톨루엔 설폰산(pTsOH, 1g, 5.5 mM)으로 처리한 후 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 불용성 물질을 톨루엔으로 세척한 후 CH₂Cl₂(250 mL)중 용해시키고 NaHCO₃(2 × 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 적색 잔사물을 수득하였다. 이러한 잔사물을 EtOAc 및 차가운 아세톤으로 세척하여 추가로 정제하여 아세트산 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르를 수득하였다. 융점 271 ℃.

실시예 4

다음 화합물은 실시예 3b와 동일한 방식으로 제조하였다.

a) 1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스테르로부터 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 메틸 에스테르를 수득함, 융점 245 ℃.

b) 1-메틸-1H-인돌-6-카복살데히드로부터 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복살데히드를 수득함, 융점 241℃.

c) 6-메톡시메틸-1-메틸-1H-인돌로부터 3-(6-메톡시메틸-1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온을 수득함, 융점 216 내지 217 ℃

6-메톡시메틸-1-메틸-1H-인돌을 다음 절차에 따라 제조하였다:

DMF(30 mL)중 공지된 1H-인돌-6-메탄올(0.5 g, 3.4 mM)의 용액을 0℃에서 NaH(8.16 mM)으로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DMF(2mL)중 MeI(0.5 mL, 8.1 mM)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 가열한 후 H₂O(150 mL)중 부어넣고 CH₂Cl₂(50 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시킨 후 여과시키고 증발시켰다. 속성 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 6-메톡시메틸-1-메틸-1H-인돌 0.28 g을 수득하였다.

실시예 5

3-(6-하이드록시메틸-1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온

아세트산 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르(0.87 g, 2 mM)을 Et₃N/H₂O/메탄올(MeOH)(5:4:1)의 용액과 결합하여 약 50 ℃까지 가열하고 TLC에 의해 출발 물질이 사라지는 것을 확인하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사물을 CH₂Cl₂(150 mL)중 용해시키고 H₂O(50 mL), 0.05M HCl(50 mL) 및 포화된 NaHCO₃ 용액(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. EtOAc로부터 결정화시켜서 3-(6-하이드록시메틸-1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤 2,5-디온 0.35 g을 수득하였다. 융점 245 내지 246℃.

실시예 6

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 아마이드

물 15 mL중 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카보닐트릴 0.7 g(1.84 mmol), 나트륨 퍼보레이트 테트라하이드레이트 2.4 g(15.6 mmol)의 혼합물, 및 메탄올 250 mL을 2일 동안 아르곤하에서 50℃에서 가열하였다. 진공하에 용매의 대부분을 제거한 후 잔사물을 물로 희석시키고 메틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 농축하여 적색 고체 물질 0.6 g을 수득하고 이를 메틸 아세테이트중에 환류하였다. 현탁액을 냉동기 안에 넣고 적색 고체를 여과에 의해 수거하여 순수한 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 아마이드 154.3 mg(21%)을 수득하였다. 융점: 176 내지

182 °C(분해).

실시예 7

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 에틸 에스테르

a) 1-메틸-6-시아노인돌(3.12 g, 21.9 mmol)을 수산화칼륨 15 g을 함유하는 에탄올/물(8:1) 180 mL중 환류하에 가열하여 1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 3.0 g을 백색 고체로서 수득하였다.

b) 메틸렌 클로라이드 15 mL중 1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 1.05 g(6.0 mmol)의 용액을 메틸렌 클로라이드 20 mL중 1-에틸-3-(3-디메틸-아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 1.905 g(10 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 1.20 g(10 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 에탄올을 첨가하고 반응을 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 이러한 물질을 크로마토그래피 정제하여 흐린 황색 오일로서 1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 에틸 에스테르 1.08 g(89 %)을 수득하였다.

c) 1-메틸-3-[4-(메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 에틸 에스테르(용점 215 내지 216 °C)를 실시예 3b에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 1-메틸-1H-인돌-6-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다.

실시예 8

3-[1-(2-프로필)-6-메톡시메틸-1H-인돌-3-일]-4-(1-메틸-1H-인도-3-일)-피롤-2,5-디온

a) 무수 N,N-디메틸 포름아미드(50 mL)중 4-메틸-3-니트로-벤조산 10 g(55.2 mmol), N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 16.8 mL(126.96 mmol)을 아르곤하에서 140°C에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고 암적색 잔사물을 증발시키고, 이를 고온 메탄올 70 mL 안으로 용해시키고 25°C에서 3시간 동안 유지하고 4°C에서 밤새 유지하였다. 결정성 생성물을 여과하고 결정을 냉방 메탄올로 세척한 후 헥산으로 세척하였다. 이를 고진공하에 건조시켜 4-(2-디메틸아미노-비닐)-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르 10.6 g(76.9%)를 수득하였다.

b) 메탄올 160 mL중 4-(2-디메틸아미노-비닐)-3-니트로-벤조산 메틸 에스테르(10.4 g, 41.5 mmol)의 용액을 아르곤하에 교반하고 클로로트리메틸실란 12.9 mL(101.92 mmol)을 첨가하였다. 생성된 밝은 적색 용액을 18시간 동안 환류하고 헥산/에틸 아세테이트(65:35)중 TLC에 의해 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응 혼합물을 오일성 잔사로 증발시키고 에틸 아세테이트 100 mL로 재용해시키고 포화 중탄산나트륨 및 포화된 염화나트륨 용액으로 추출하고, 유기상을 황산마그네슘상에서 건조시키고 오일로 증발시켰다. 무수 에테르 30 mL로부터 결정화하여 4-카보메톡시-2-니트로페닐-아세트알데히드 디메틸아세탈 10.8 g을 수득하였다.

c) 4-카보메톡시-2-니트로페닐아세트알데히드 디메틸아세탈(8.75g, 41.43 mmol)을 수소하에(50 psi, 10% Pd/C 0.45 g) 메탄올 170 mL중에서 2.5 시간 동안 환원시켰다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 오일로 증발시켰다. 에테르 및 헥산으로부터 재결정화하여 2-아미노-4-카보메톡시-페닐아세트알데히드 디메틸아세탈 6.16 g을 수득하였다.

d) 아세트산 160 mL중 2-아미노-4-카보메톡시페닐아세트알데히드 디메틸아세탈 5.9 g(24.66 mmol)의 용액을 아세톤 4.8 mL(65.12 mmol) 및 무수 황산나트륨(46.24 g, 325.6 mmol)으로 10분 동안 아르곤하에 교반하였다. 나트륨 트리아세틸시보로하이드라이드(20.7 g, 97.68 mmol)를 2분 동안 첨가하고 반응을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 서서히 포화된 중탄산나트륨 용액 490 mL 안으로 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시켰다. 여과된 용액의 농도는 속성 크로마토그래피(75% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제된 오일성 잔사물(6 g)을 수득하고 4-카보메톡시-2-(N-2-프로필아미노)-페닐아세트알데히드 디메틸아세탈 3.8 g을 수득하였다.

e) 4-카보메톡시-2-(N-2-프로필아미노)-페닐아세트알데히드 디메틸아세탈(3.7 g, 13.15 mmol)을 메탄올 중 1N 염화수소산 100 mL로 1시간 동안 환류하였다. 용액을 농축시키고 잔사물을 에틸 아세테이트 50 mL 중 용해시키고 포화된 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 증발시켜 6-카보메톡시-1-(2-프로필)-인돌 2.78 g을 수득하였다.

f) 무수 테트라하이드로푸란 2 mL중 6-카보메톡시-1-(2-프로필)-인돌 0.250 g(1.15 mmol)의 용액을 무수 테트라하이드로푸란 7 mL중 아르곤하에서 0°C에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(52.4 mg 1.38 mmol)의 교반 슬러리에 첨가하고 45분 동안 25°C에서 교반하였다. 용액을 0°C까지 냉각시키고 메탄올 0.340 mL를 첨가한 후 1N 수산화나트륨 용액 0.58 mL를 첨가하였다. 슬러리를 15분 동안 25°C에서 교반하였다. 백색 침전물을 셀라이트를 통해 여과하고 용액을 농축하였다. 잔사물을 에틸 아세테이트 20 mL 및 물 20 mL중에 부유시켰다. 층이 분리되었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출하고 에틸 아세테이트 층 모두를 결합하여 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 농축하여 6-하이드록시메틸-1-(2-프로필)-인돌을 오일로서 수득하였다(214 mg).

g) 무수 N,N-디메틸포름아미드 2 mL중 6-하이드록시메틸-1-(2-프로필)-인돌(0.214 g, 1.13 mmol)의 용액을 0°C에서 아르곤하에 무수 N,N-디메틸포름아미드 6 mL중에 95% NaH(35.2 mg, 1.36 mmol)의 슬러리에 첨가하고 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후 메틸 요오드화물(84.7 mL, 1.356 mmol)을 첨가하였다. 이어서 반응을 20°C에서 아르곤하에 17시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 빙수(50 mL) 안으로 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산마그네슘상에서 건조시키고 증발시켰다. 에틸 아세테이트(2 내지 5%)/헥산을 사용하여 속성 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-메톡시메틸-1-(2-프로필)-인돌 107 mg을 수득하였다.

h) 6-메톡시메틸-1-(2-프로필)-인돌을 옥살릴 클로라이드와 반응시킨 후 2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-에탄디미드산 이소프로필 에스테르 하이드로클로라이드를 실시예 3b에 기술한 바와 같이 반응시켜 3-[1-(2-프로

필)-6-메톡시메틸-1H-인돌-3-일]-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온을 수득하였다.

실시에 9

| 정제 제형예 | | | | | | | |
|--------|-------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 항목 | 성분 | mg/정제 | | | | | |
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 250 mg | 500 mg | 750 mg |
| 1 | 화합물 A | 5 | 25 | 100 | 250 | 500 | 750 |
| 2 | 무수 락토스 | 103 | 83 | 35 | 19 | 38 | 57 |
| 3 | 크로스카멜로스 나트륨 | 6 | 6 | 8 | 16 | 32 | 48 |
| 4 | 포비돈(Povidone) K30 | 5 | 5 | 6 | 12 | 24 | 36 |
| 5 | 마그네슘 스테아레이트 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 | 9 |
| | 총 중량 | 120 | 120 | 150 | 300 | 600 | 900 |

화합물 A는 본 발명의 화합물을 나타낸다.

제조 과정:

1. 15분동안 적합한 혼합기에서 항목 1, 2 및 3을 혼합한다.
2. 단계 1로부터의 분말 혼합물을 20 %의 포비돈 K30 용액(항목 4)과 함께 과립화한다.
3. 50℃에서 단계 2로부터의 과립을 건조시킨다.
4. 단계 3으로부터의 과립을 적합한 밀링 장치에 통과시킨다.
5. 항목 5를 단계 4로부터의 밀링된 과립에 첨가하고, 3분 동안 혼합한다.
6. 단계 5로부터의 과립을 적합한 압축 장치에서 압축한다.

실시에 10

| 캡슐 제형예 | | | | | | |
|--------|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 항목 | 성분 | mg/정제 | | | | |
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 250 mg | 500 mg |
| 1 | 화합물 A | 5 | 25 | 100 | 250 | 500 |
| 2 | 함수 락토스 | 159 | 123 | 148 | -- | -- |
| 3 | 옥수수 전분 | 25 | 35 | 40 | 35 | 70 |
| 4 | 활석 | 10 | 15 | 10 | 12 | 24 |
| 5 | 마그네슘 스테아레이트 | 1 | 2 | 2 | 3 | 6 |
| | 총 중량 | 200 | 200 | 300 | 300 | 600 |

제조 과정:

1. 15분동안 적합한 혼합기에서 항목 1, 2 및 3을 혼합한다.
2. 항목 4 및 5를 첨가하고, 3분동안 혼합한다.
3. 적합한 캡슐에 채운다.

실시에 11

| 주사 용액/유화액 제제 | | |
|--------------|---------|--------------------|
| 항목 | 성분 | mg/ml |
| 1 | 화합물 A | 1 mg |
| 2 | PEG 400 | 10-50 mg |
| 3 | 레시틴 | 20-50 mg |
| 4 | 대두유 | 1-5 mg |
| 5 | 글리세롤 | 8-12 mg |
| 6 | 물 | 1 ml가 되는 적당량으로 첨가함 |

제조 과정:

1. 항목 1을 항목 2에 용해시킨다.
2. 항목 3, 4 및 5를 항목 6에 첨가하고, 분산될 때까지 혼합하고, 이어서 균질화한다.
3. 단계 1로부터의 용액을 단계 2로부터의 혼합물에 첨가하고, 분산액이 반투명해질 때까지 균질화한다.
4. 0.2 μ m 필터를 통해 용액을 살균하고, 바이알에 채운다.

실시예 12

| 주사 용액/유화액 제제 | | |
|--------------|-------|--------------------|
| 항목 | 성분 | mg/ml |
| 1 | 화합물 A | 1 mg |
| 2 | 글리코푸롤 | 10-50 mg |
| 3 | 레시틴 | 20-50 mg |
| 4 | 대두유 | 1-5 mg |
| 5 | 글리세롤 | 8-12 mg |
| 6 | 물 | 1 ml가 되는 적당량으로 첨가함 |

제조 과정:

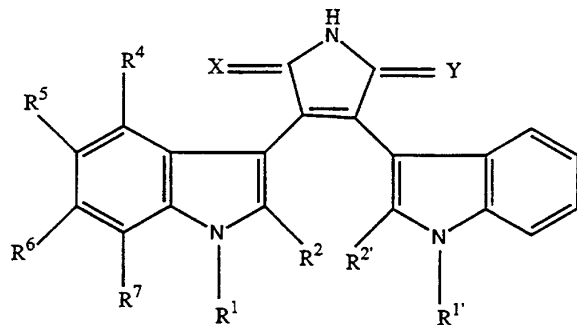
1. 항목 1을 항목 2에 용해시킨다.
2. 항목 3, 4 및 5를 항목 6에 첨가하고, 분산될 때까지 혼합하고, 이어서 균질화한다.
3. 단계 1로부터의 용액을 단계 2로부터의 혼합물에 첨가하고, 분산액이 반투명해질 때까지 균질화한다.
4. 0.2 μ m 필터를 통해 용액을 살균하고, 바이알에 채운다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용가능한 이의 전구체(prodrug), 하기 화학식 I의 산성 화합물과 염기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 하기 화학식 I의 염기성 화합물과 산의 약제학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 $R^{1'}$ 은 독립적으로 알킬, 아릴, 알케닐 또는 알키닐이고;

R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, CHO , $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, 수소, 할로겐, 시아노, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 할로알킬, 니트로, 아미노, 아실아미노, 아르알킬옥시, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬티오, 알킬설퍼닐 또는 알킬설폰일이고, 단 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 하나 이

상은 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고;

R^8 은 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^9 은 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{10} 은 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고;

R^{11} 및 R^{12} 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 아실이고;

R^{13} 은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고;

X 및 Y 중 하나는 O를 나타내고, 다른 하나는 O, S, (H,OH) 또는 (H,H)를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 알킬인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R^1 이 메틸인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^2 가 수소인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

$R^{1'}$ 이 알킬이고 $R^{2'}$ 가 수소인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

$R^{1'}$ 이 메틸인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 하나가 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11,12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고 나머지가 수소인 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R^6 이 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11,12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 이고 R^4 , R^5 및 R^7 이 수소인 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

R^8 이 알킬이고 R^9 가 알킬이고 R^{10} 이 수소 또는 알킬이고 R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 이 수소인 화합물.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

R^6 이 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 인 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

R^8 이 알킬이고 R^{10} 이 알킬이고 R^{10} 이 수소 또는 알킬이고 R^{13} 이 수소인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

R^8 이 메틸이고 R^9 가 메틸이고 R^{10} 이 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

R^1 이 알킬이고 R^2 가 수소이고 $R^{1'}$ 이 알킬이고 $R^{2'}$ 가 수소이고 R^4 , R^5 및 R^7 이 수소이고 R^6 이 시아노,

CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11,12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 인 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R^8 이 알킬이고 R^9 가 알킬이고 R^{10} 이 수소 또는 알킬이고 R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 이 수소인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R^8 및 R^9 가 메틸이고 R^{10} 이 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카보니트릴인 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-5-카보니트릴인 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

아세트산 1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-일 메틸 에스테르인 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복스알데히드인 화합물.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

3-(6-메톡시메틸-1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온인 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

3-(6-하이드록시메틸-1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온인 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

1-메틸-3-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일]-1H-인돌-6-카복실산 아미드인 화합물.

청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항중 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용가능한 이의 전구체, 화학식 I의 산성 화합물과 염기의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 염기성 화합물과 산의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 불활성 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

R^1 및 $R^{1'}$ 가 독립적으로 알킬이고 R^2 및 $R^{2'}$ 가 수소인 약제학적 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

R^4 , R^5 및 R^7 이 수소이고 R^6 이 시아노, CH_2OCR^8 , CO_2R^9 , $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, $\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CHO 또는 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ 인 약제학적 조성물.

청구항 26

세포 증식의 억제 또는 상응하는 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 22 항중 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 27

본원에서 설명한 바와 같은 발명.