(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 209/34

(11) 공개번호 특2003-0090712
(43) 공개일자 2003년11월28일

(21) 출원번호 10-2003-7013027
(22) 출원일자 2003년10월02일
번역문 제출일자 2003년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/03583
(87) 국제공개번호 WO 2002/81445
(86) 국제출원출원일자 2002년03월30일
(87) 국제공개일자 2002년10월17일

(30) 우선권주장 10117204.4 2001년04월06일 독일(DE)

(71) 출원인 베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 데-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173

(72) 발명자 힐베르크프랑크
오스트리아아-1050빈필그람가쎄18/22

헥켈아르민
독일88400비베라흐게슈비스터-숄-슈트라쎄71

레만-린츠토르슈텐
독일88416옥센하우젠아마이젠베르크1

로트게랄트위르겐
독일88400비베라흐아카친벡47

클라이외르크
독일88441밋텔비베라흐포스트슈트라쎄5/4

판메엘야코부스
오스트리아아-2340뫼들링바이쎄스크로이츠가쎄61

(74) 대리인 이병호

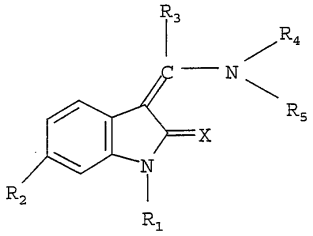
심사청구 : 없음

(54) 6 위치에서 치환된 인돌리논 및 키나아제 억제제로서의이의 용도

요약

본 발명은 화학식 I의 6위치에서 치환된 인돌리논에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이의 이성체 및 염, 특히 유용한 약리학적 특성, 구체적으로는 각종 수용체 티로신 키나아제 및 사이클린/CDK 복합체에 대한 억제 효과 및 내피 세포와 각종 종양 세포의 증식에 대한 억제 효과를 갖는 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 약제, 이들 약제의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이기도 하다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R $_1$ 내지 R $_5$ 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같다.

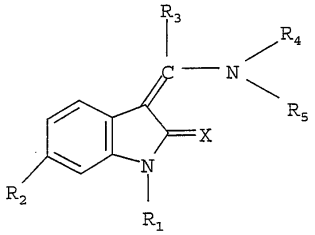
색인어

6위치에서 치환된 인돌리논, 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 수용체 티로신 키나아제, 사이클린 의존성 키나아제, 사이클린/CDK 복합체, 내피 세포, 종양 세포.

명세서

본 발명은 화학식 I의 6 위치에서 치환된 신규한 인돌리논, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염, 특히 유용한 특성을 갖는 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



R $_1$ 이 수소원자 또는 프로드럭 그룹을 나타내는 화학식 I의 화합물은 유용한 약리학적 특성, 특히 각종 키나아제, 특히 수용체 티로신 키나아제(예: VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R 및 HGFR) 및 CDK(사이클린 의존성 키나아제)(예: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 및 CDK9)와 이들의 특이적 사이클린(A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I 및 K)과의 복합체 및 바이러스 사이클린[문헌 참조: L. Mengtao, J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)]에 대한 억제 효과, 및 사람 배양 세포, 특히, 예를 들 면, 혈관형성시 내피 세포의 증식 뿐만 아니라 기타 세포, 특히 종양 세포의 증식에 대한 억제 효과를 갖는다.

R $_1$ 이 수소원자 또는 프로드럭 그룹을 나타내지 않는 화학식 I의 다른 화합물은 상기 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 생성물이다.

따라서, 본 발명은 유용한 약리학적 특성을 갖는 화학식 I의 화합물(여기서, R $_1$ 은 수소원자 또는 프로드럭 그룹을 나타낸다), 약리학적 활성 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 이의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염에서,

X는 산소원자 또는 황원자이고,

R $_1$ 은 수소원자 또는 프로드럭 그룹(예: C $_{1-4}$ -알콕시카보닐 그룹 또는 C $_{2-4}$ -알카노일 그룹)이며,

R $_2$ 는 카복시 그룹, 직쇄 또는 측쇄 C $_{1-6}$ -알콕시카보닐 그룹, C $_{4-7}$ -사이클로알콕시카보닐 그룹 또는 아릴옥시카보닐 그룹이고,

R_3 은 수소원자, C_{1-6}-알킬 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹; 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹[이치환되는 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이며,

R_4 는 R_6 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹, 피롤릴 그룹 또는 푸라닐 그룹(여기서, 이들 그룹은 동일하거나 상이한 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노 그룹, 아세틸아미노 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, 니트로 그룹 또는 시아노 그룹에 의해 추가로 일치환되거나 이치환될 수 있다)이고,

R_6 은 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, (페닐-C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 하나 이상의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 니트로 그룹, 시아노 그룹, 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 카복시 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 4원 내지 7원 사이클로알킬렌이미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 4원 내지 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹[여기서, 사이클로알킬렌 잔기는 인접하는 2개의 환 원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있거나, 인접하지 않는 2개의 환 원자를 통해 메틸렌 또는 에틸렌 그룹에 가교를 형성할 수 있거나, 1개 또는 2개의 수소원자는 각각 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 대체될 수 있고/있거나, 6원 또는 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹의 4위치의 메틸렌 그룹은, 각각의 경우, 카복시 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 산소원자나 황원자, 또는 설피닐 그룹, 설포닐 그룹, -NH 그룹, 또는 C_{1-3}-알킬, 페닐, C_{1-3}-알킬카보닐, C_{1-4}-알콕시카보닐, 디(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬, ω-하이드록시-C_{2-3}-알킬 또는 벤조일 그룹에 의해 치환된 질소원자에 의해 대체될 수 있으며, R_6 에 대해 언급된 그룹들에 함유된 단일 결합되거나 융합된 모든 페닐 그룹은 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-4}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 니트로 그룹 및 시아노 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있거나, 페닐 그룹의 인접한 2개의 수소원자는 메틸렌디옥시 그룹에 의해 대체될 수 있다]이며,

R_5 는 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

아릴 그룹이라는 용어는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 시아노 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 니트로 그룹, 카복시 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 임의로 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹을 의미하며,

헤테로아릴 그룹은 탄소 골격이 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 그룹(여기서, 6원 헤테로아릴 그룹은 1개, 2개 또는 3개의 질소원자를 함유하고, 5원 헤테로아릴 그룹은 C_{1-3}-알킬 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹, 산소원자 또는 황원자에 의해 임의로 치환된 이미노 그룹; C_{1-3}-알킬 그 룹, 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹, 산소원자 또는 황원자에 의해 임의로 치환되고 질소원자에 의해 추가로 치환된 이미노 그룹; 또는 C_{1-3}-알킬 그룹 또는 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹 및 2개의 질소원자에 의해 임의로 치환된 이미노 그룹을 함유하고, 또한, 페닐 환은 2개의 인접한 탄소원자를 통해 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹에 융합될 수 있고 융합된 페닐 환의 헤테로사이클릭 잔기의 질소원자 또는 탄소원자를 통해 결합이 형성된다)을 의미하고,

앞서 정의한 화학식 I의 그룹에 함유되어 있는 상기한 알킬 및 알콕시 그룹 또는 알킬 잔기의 모든 수소원자는 불소원자에 의해 전부 또는 일부 대체될 수 있으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기는, 달리 언급되지 않는 한, 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하고,

추가로, 존재하는 카복시 그룹의 수소원자 또는 질소원자에 결합되어 있는 수소원자, 예를 들면, 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹, 이미노 그룹 또는 포화 N-헤테로사이클(예: 피페리디닐 그룹)의 수소원자는 각각의 경우 생체내에서 분해

될 수 있는 그룹에 의해 대체될 수 있다.

생체내에서 이미노 그룹 또는 아미노 그룹으로부터 분리될 수 있는 그룹이란, 예를 들면, 하이드록시 그룹, 아실 그룹(예: 벤조일 그룹 또는 피리디노일 그룹), C_{1-16}-알카노일 그룹(예: 포밀 그룹, 아세틸 그룹, 프로피오닐 그룹, 부타노일 그룹, 펜타노일 그룹 또는 헥사노일 그룹), 알릴옥시카보닐 그룹, C_{1-16}-알콕시카보닐 그룹(예: 메톡시카보닐 그룹, 에톡시카보닐 그룹, 프로폭시카보닐 그룹, 이소프로폭시카보닐 그룹, 부톡시카보닐 그룹, 3급 부톡시카보닐 그룹, 펜톡시카보닐 그룹, 헥실옥시카보닐 그룹, 옥틸옥시카보닐 그룹, 노닐옥시카보닐 그룹, 데실옥시카보닐 그룹, 운데실옥시카보닐 그룹, 도데실옥시카보닐 그룹 또는 헥사데실옥시카보닐 그룹), 페닐-C_{1-6}-알콕시카보닐 그룹(예: 벤질옥시카보닐 그룹, 페닐에톡시카보닐 그룹 또는 페닐프로폭시카보닐 그룹), C_{1-3}-알킬설포닐-C_{2-4}-알콕시카보닐 그룹, C_{1-3}-알콕시-C_{2-4}-알콕시-C_{2-4}-알콕시카보닐 그룹 또는 $R_e CO-O-(R_f CR_g)-O-CO$ 그룹[여기서, R_e는 C_{1-8}-알킬 그룹, C_{5-7}-사이클로알킬 그룹, 페닐 그룹 또는 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹이고, R_f는 수소원자, C_{1-3}-알킬 그룹, C_{5-7}-사이클로알킬 그룹 또는 페닐 그룹이며, R_g는 수소원자, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 $R_e CO-O-(R_f CR_g)-O$ 그룹(여기서, R_e 내지 R_g는 앞서 정의한 바와 같다)이다]이고, 아미노 그룹은 추가로 프탈이미도 그룹일 수 있으며, 상기한 에스테르 그룹은 또한 생체내에서 카복시 그룹으로 전환될 수 있는 그룹으로서 사용될 수 있다.

본 발명의 본질적인 특성은 R_6이 치환되지 않은 아미노카보닐 그룹이거나 앞서 정의하거나 후술하는 바와 같이 치환된 아미노카보닐 그룹을 나타낸다는 것이다.

바람직한 화학식 I의 화합물은

X가 산소원자이고,

R_1이 수소원자, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹 또는 C_{2-4}-알카노일 그룹이며,

R_2가 카복시 그룹 또는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹이고,

R_3이 수소원자, C_{1-6}-알킬 그룹 또는 C_{3-7}-사이클로알킬 그룹; 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹[이치환되는 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이며,

R_4가 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 푸라닐 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노, C_{1-3}-알킬아미노 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹에 의해 치환될 수 있다); 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 피롤릴 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노 그룹, C_{1-3}-알킬아미노 그룹 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹에 의해 치환될 수 있고, 피롤릴 환의 질소원자는 C_{1-3}-알킬 그룹으로 임의로 치환된다); R_6 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹[여기서, 이들 그룹은 불소원자, 염소원자, 브롬원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노 그룹, 아세틸아미노 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, 니트로 그룹 및 시아노 그룹에 의해 추가로 일치환되거나 이치환될 수 있으며, 이들 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이고,

R_6이 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, (페닐-C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 하나 또는 2개의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 니트로 그룹, 시아노 그룹, 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 카복시 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 피페라지닐 그룹 또는 피페 리디닐 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 4원 내지 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹[여기서, 사이클로알킬렌 잔기는 인접하는 2개의 환 원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있거나, 인접하지 않는 2개의 환 원자를 통해 메틸렌 그룹 또는 에틸렌 그룹에 가교를 형성할 수 있거나, 1개 또는 2개의 수소원자는 각각 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 대체될 수 있고/있거나, 6원 또는 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹의 4위치의 메틸렌 그룹은, 각각의 경우, 카복시 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 디-(

C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 산소원자나 황원자, 또는 설피닐 그룹, 설포닐 그룹, -NH 그룹, 또는 C_{1-3}-알킬, 페닐, C_{1-3}-알킬카보닐, C_{1-4}-알콕시카보닐, 디(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬, ω-하이드록시-C_{2-3}-알킬 또는 벤조일 그룹에 의해 치환된 질소원자에 의해 대체될 수 있다]이며,

R_5가 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

앞서 정의한 화학식 I의 그룹에 함유되어 있는 상기한 알킬 및 알콕시 그룹 또는 알킬 잔기의 모든 수소원자가 불소원자에 의해 전부 또는 일부 대체될 수 있 으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기가, 달리 언급되지 않는 한, 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하고,

추가로, 존재하는 카복시 그룹의 수소원자 또는 질소원자에 결합되어 있는 수소원자, 예를 들면, 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹, 이미노 그룹 또는 포화 N-헤테로사이클(예: 피페리디닐 그룹)의 수소원자가 각각의 경우 생체내에서 분리될 수 있는 그룹에 의해 대체될 수 있는 화합물, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염이다.

바람직한 하위그룹은

X가 산소원자이고,

R_1이 수소원자이며,

R_2가 카복시 그룹 또는 C_{1-2}-알콕시카보닐 그룹이고,

R_3이 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환된 페닐 그룹이며,

R_4가 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 피롤릴 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노, C_{1-3}-알킬아미노 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹에 의해 치환될 수 있고, 피롤릴 환의 질소원자는 C_{1-3}-알킬 그룹으로 임의로 치환된다) 또는 R_6 그룹에 의해 3위치 또는 4위치에서 치환된 페닐 그룹이고,

R_6이 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{5-6}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{5-6}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹; 하나 또는 두 개의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 피페라지닐 그룹 또는 피페리디닐 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 인접한 2개의 치환되지 않은 탄소원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있고, 4위치에서 C_{1-3}-알킬 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3} 알킬 그룹, 2-하이드록시에틸 그룹, 하이드록시 그 룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있는, 피페리디노카보닐 그룹, 피페라지노카보닐 그룹, 호모피페라지노카보닐 그룹 또는 2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-아제피노-카보닐 그룹; 또는 5위치에서 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐 그룹이며,

R_5가 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

상기한 메틸 그룹 및 메톡시 그룹의 수소원자가 1, 2 또는 3개의 불소원자에 의해 대체될 수 있으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기가 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염에 관련된 것이다.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물은

X가 산소원자이고,

R_1 및 R_5 가 각각 수소원자이며,

R_2 가 메톡시카복시 그룹이고,

R_3 이 페닐 그룹이며,

R_4 가 3위치 또는 4위치에서 R_6 그룹에 의해 일치환된 페닐 그룹이고,

R_6 이 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알 킬아미노카보닐 그룹, 사이클로헥실아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-사이클로헥실아미노카보닐 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 피페리디노카보닐 그룹, 4-하이드록시-피페리디노카보닐 그룹, 4-[디-(C_{1-3}-알킬)아미노]-피페리디노카보닐 그룹, 4-[디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬]-피페리디노카보닐 그룹, 피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-피페라지노카보닐 그룹, N-[디-(C_{1-3}-알킬)-아미노-C_{1-3}-알킬]피페라지노카보닐 그룹, N-(2-하이드록시에틸)-피페라지노카보닐 그룹, 호모피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-호모피페라지노카보닐 그룹, 2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제피노카보닐 그룹 또는 5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐 그룹; 하나 또는 두 개의 알킬 잔기가 카바모일 그룹으로 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹인 화합물, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염이다.

가장 특히 바람직한 화합물의 예로서,

(a) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(b) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(c) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(d) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(e) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(f) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(g) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(h) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-에틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

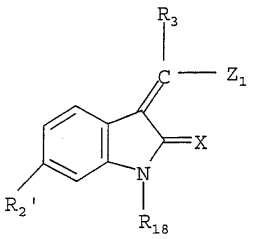
(i) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(k) 메틸 3-(Z)-{1-[4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-페닐아미노]-1-페닐-메틸리덴}-2-인돌리논-6-카복실레이트 및 이의 토토머, 혼합물 및 염을 언급할 수 있다.

본 발명에 따라, 예를 들면, 본래 문헌으로부터 공지된 아래의 방법들을 사 용하여 신규한 화합물을 수득한다:

(a) 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 아민과 반응시키고, 필요에 따라, 락탐 그룹 또는 이미노 그룹의 질소원자에 사용된 임의의 보호 그룹을 후속적으로 분해시키거나 고체 상으로부터 분해시키는 방법.

화학식 VII



위의 화학식 VII에서,

X 및 R_3 은 앞서 정의한 바와 같고,

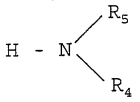
R_2'은 R_2 에 대해 정의한 바와 같으며,

R_{18} 은 수소원자이거나 락탐 그룹의 질소원자에 대한 보호 그룹이고,

R_2' 및 R_{18} 그룹 중의 하나는 스페이서를 통해 임의로 형성된 고체 상과의 결합일 수 있고, R_2' 및 R_{18} 그룹 중의 다른 하나는 앞서 정의한 바와 같으며,

Z_1 은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, 알콕시 그룹 또는 아릴알콕시 그룹, 예를 들면, 염소원자, 브롬원자, 메톡시 그룹, 에톡시 그룹 또는 벤질옥시 그룹이다.

화학식 VIII



위의 화학식 VIII에서,

R_4 및 R_5 는 앞서 정의한 바와 같다.

락탐 그룹의 질소원자에 대한 보호 그룹은, 예를 들면, 아세틸, 벤조일, 에톡시카보닐, 3급 부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐 그룹일 수 있고, 고체 상은 4-(2',4'-디메톡시페닐아미노메틸)-페녹시 수지(여기서, 결합은 통상적으로 아미노 그룹을 통해 형성될 수 있다) 또는 p-벤질옥시벤질알콜 수지(여기서, 결합은 통상적으로 2,5-디메톡시-4-하이드록시벤질 유도체와 같은 중간체 화합물을 통해 형성될 수 있다)와 같은 수지일 수 있다.

반응은 통상적으로 디메틸포름아미드, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 메틸렌 클로라이드 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 속에서, 임의로 트리에틸아민, N-에틸-디이소프로필아민 또는 탄산수소나트륨과 같은 불활성 염기의 존재하에 20 내지 175℃의 온도에서 수행되며, 사용되는 임의의 보호 그룹은 아미드 교환 반응에 의해 동시에 분해될 수 있다.

화학식 VII의 화합물에서 Z_1 이 할로겐 원자인 경우, 반응은 바람직하게는 불활성 염기의 존재하에 20 내지 120℃의 온도에서 수행된다.

화학식 VII의 화합물에서 Z_1 이 하이드록시, 알콕시 또는 아릴알콕시 그룹인 경우, 반응은 바람직하게는 20 내지 200℃의 온도에서 수행된다.

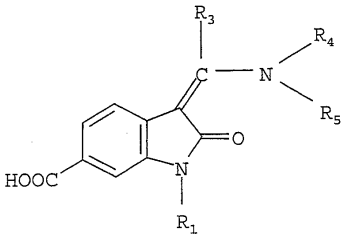
후속적으로 사용되는 보호 그룹이 분해되어야 하는 경우, 이는 용이하게는 수성 용매 또는 알콜성 용매, 예를 들면, 메탄올/물, 에탄올/물, 이소프로판올/물, 테트라하이드로푸란/물, 디옥산/물, 디메틸포름아미드/물, 메탄올 또는 에탄올 속에서 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 염기의 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하

게는 10 내지 50℃의 온도에서 가수분해에 의해 수행되거나, 유리하게는 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물과 같은 용매 속에서 또는 사용되는 과량의 아민 속에서 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 50℃의 온도에서 암모니아, 부틸아민, 디메틸아민 또는 피페리딘과 같은 유기 염기를 사용하여 아미드 교환반응에 의해 수행된다.

사용되는 임의의 고체 상은 0 내지 35℃의 온도, 바람직하게는 주위 온도에서 트리플루오로아세트산과 물을 사용하여 분해하는 것이 바람직하다.

(b) R_2 가 카복시 그룹인 경우를 제외하고는 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 IX의 화합물 또는 이들의 반응성 유도체를 화학식 X의 화합물과 반응시키는 방법.

화학식 IX



위의 화학식 IX에서,

R_1 및 R_3 내지 R_5 은 앞서 정의한 바와 같다.

화학식 X

$H-R_{19}$

위의 화학식 X에서,

R_{19} 는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6} -알칸올, C_{4-7} -사이클로알칸올 또는 방향족 알콜이다.

에스테르화는 바람직하게는 메틸렌 클로라이드, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 속에서, 임의로 무기 염기 또는 3급 유기 염기의 존재하에, 바람직하게는 20℃ 내지 사용되는 용매의 비점의 온도에서 수행된다. 상응하는 산과의 반응은 바람직하게는 탈수제의 존재하에, 예를 들면, 이소부틸 클로로포르메이트, 티오닐 클로라이드, 테트라에틸 오르토카보네이트, 트리메틸 오르토아세테이트, 2,2-디메톡시프로판, 테트라메톡시실란, 티오닐 클로라이드, 트리메틸클로로실란, 삼염화인, 오산화인, N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드/N-하이드록시숙신이미드, N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드/1-하이드록시벤조트리아졸, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트/1-하이드록시-벤조트리아졸, N,N'-카보닐디이미다졸 또는 트리페닐포스 핀/사염화탄소의 존재하에, 임의로 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸-모르폴린 또는 트리에틸아민과 같은 염기를 첨가하고, 용이하게는 0 내지 150℃, 바람직하게는 0 내지 100℃의 온도에서 수행되며, 상응하는 반응성 화합물, 예를 들면, 이들의 무수물, 에스테르, 이미다졸리드 또는 할라이드를 사용하는 아실화는 임의로 트리에틸아민, N-에틸-디이소프로필아민 또는 N-메틸-모르폴린과 같은 3급 유기 염기의 존재하에 0 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃의 온도에서 수행된다.

본 발명에 따라 알콕시카보닐 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 가수분해하여 상응하는 카복시 화합물로 전환시키거나,

아미노 그룹 또는 알킬아미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 환원적으로 알킬화하여 상응하는 알킬아미노 또는 디알킬아미노 화합물로 전환시킬 수 있거나,

아미노 그룹 또는 알킬아미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 아실화 또는 설포닐화하여 상응하는 아실 또는 설포닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

카복시 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 에스테르화 또는 아미드화하여 상응하는 에스테르 또는 아미노카보닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

메틸렌 그룹이 황원자에 의해 대체된 사이클로알킬렌이미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 산화시켜 상응하는 설피닐 화합물 또는 설포닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

니트로 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 환원시켜 상응하는 아미노 화합물로 전환시킬 수 있거나,

R_4가 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹 또는 아미노알킬 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹인 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 상응하는 시아네이트, 이소시아네이트 또는 카바모일 할라이드와 반응시켜 상응하는 화학식 I의 우레아 화합물로 이후에 전환시킬 수 있거나,

R_4가 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹 또는 아미노알킬 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹인 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 아미디노 그룹을 전달하는 상응하는 화합물과 반응시키거나 상응하는 니트릴과 반응시켜 상응하는 화학식 I의 구아니디노 화합물로 이후에 전환시킬 수 있다.

후속적인 가수분해는 수성 용매 속에서, 예를 들면, 물, 메탄올/물, 에탄올/물, 이소프로판올/물, 테트라하이드로푸란/물 또는 디옥산/물 속에서 트리플루오로아세트산, 염산 또는 황산과 같은 산 또는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 염기의 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 50℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

후속적인 환원적 알킬화는 메탄올, 메탄올/물, 메탄올/물/암모니아, 에탄올, 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 메틸렌 클로라이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 속에서, 임의로 염산과 같은 산을 첨가하여, 촉매적으로 활성화 된 수소, 예를 들면 라니 니켈, 백금 또는 팔라듐/활성탄의 존재하의 수소, 또는 수소화붕소나트륨, 수소화시아노붕소나트륨, 수소화붕소리튬 또는 수소화알루미늄리튬과 같은 금속 수소화물의 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하게는 20 내지 80℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

후속적인 아실화 또는 설포닐화는 상응하는 유리 산 또는 상응하는 반응성 화합물, 예를 들면, 이의 무수물, 에스테르, 이미다졸 또는 할라이드를 사용하여, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 디옥산, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 속에서, 임의로 무기 염기 또는 3급 유기 염기의 존재하에 -20 내지 200℃, 바람직하게는 20 내지 사용되는 용매의 비점의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 유리 산과의 반응은 임의로 산 활성화제 또는 탈수제의 존재하에, 예를 들면, 이소부틸 클로로포르메이트, 테트라에틸 오르토카보네이트, 트리메틸 오르토아세테이트, 2,2-디메톡시프로판, 테트라메톡시실란, 티오닐 클로라이드, 트리메틸클로로실란, 삼염화인, 오산화인, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드/N-하이드록시숙신이미드, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드/1-하이드록시-벤조트리아졸, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트/1-하이드록시-벤조트리아졸, N,N'-카보닐디이미다졸 또는 트리페닐포스핀/사염화탄소의 존재하에, 임의로 피리딘, 4-디메틸아미노-피리딘, N-메틸-모르폴린 또는 트리에틸아민과 같은 염기를 첨가하여, 통상적으로 0 내지 150℃, 바람직하게 는 0 내지 100℃의 온도에서 통상적으로 수행할 수 있다. 상응하는 반응성 화합물과의 반응은 0 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃의 온도에서 트리에틸아민, N-에틸-디이소프로필아민, N-메틸-모르폴린 또는 피리딘과 같은 3급 유기 염기의 존재하에, 또는 무수물이 사용되는 경우에는 상응하는 산의 존재하에서 임의로 수행할 수 있다.

후속적인 에스테르화 또는 아미드화는 용이하게는 위에서 언급한 바와 같이 상응하는 반응성 카복실산 유도체를 상응하는 알콜 또는 아민과 반응시켜 수행한다.

니트로 그룹의 후속적인 환원은 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 디메틸포름아미드/아세톤 또는 빙초산과 같은 용매 속에서, 임의로 염산 또는 빙초산과 같은 산을 첨가하여 0 내지 50℃의 온도에서, 바람직하게는 주위 온도에서 1 내지 7bar, 바람직하게는 3 내지 5bar의 수소 압력하에 가수분해에 의해, 예를 들면, 팔라듐/활성탄 또는 라니 니켈과 같은 촉매의 존재하에 수소를 사용하여 수행하는 것이 바람직하다.

화학식 I의 상응하는 우레아 화합물의 후속적인 제조는 통상적으로 무기 시아네이트 또는 상응하는 이소시아네이트 또는 카바모일클로라이드를 사용하여, 바람직하게는 디메틸포름아미드와 같은 용매 속에서, 임의로 트리에틸아민과 같은 3급 유기 염기의 존재하에 0 내지 50℃, 바람직하게는 주위 온도에서 수행한다.

화학식 I의 상응하는 구아니디노 화합물의 후속적인 제조는 통상적으로 3,5-디메틸피라졸-1-카복실산 아미딘과 같은 아미디노 그룹을 전달하는 화합물과 바람 직하게는 디메틸포름아미드와 같은 용매 속에서, 임의로 트리에틸아민과 같은 3급 유기 염기의 존재하에 0 내지 50℃, 바람직하게는 주위 온도에서 반응시켜 수행한다.

위에서 언급한 반응에서, 카복시, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹과 같은 존재하는 임의의 반응성 그룹은 반응 후에 다시 분해되는 통상의 보호 그룹에 의해 반응 동안에 보호될 수 있다.

예를 들면, 카복실 그룹을 위한 보호 그룹은 트리메틸실릴, 메틸, 에틸, 3급 부틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐 그룹일 수 있고, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노 또는 이미노 그룹을 위한 보호 그룹은 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일, 에톡시카보닐, 3급 부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐, 벤질, 메톡시벤질 또는 2,4-디메톡시벤질 그룹일 수 있으며, 추가로 아미노 그룹을 위한 보호 그룹은 프탈릴 그룹일 수 있다.

사용되는 임의의 보호 그룹은, 예를 들면, 물, 이소프로판올/물, 테트라하이드로푸란/물 또는 디옥산/물과 같은 수성 용매 속에서, 트리플루오로아세트산, 염산 또는 황산과 같은 산의 존재하에 또는 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 염기의 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하게는 10 내지 50℃의 온도에서 가수분해에 의해 임의로 후속적으로 분해된다.

그러나, 벤질, 메톡시벤질 또는 벤질옥시카보닐 그룹은, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 디메틸포름아미드/아세톤 또는 빙초산과 같은 용매 속에서 팔라듐/활성탄과 같은 촉매의 존재하에 수소를 사용하여, 임의로 염산 또는 빙초산과 같은 산을 첨가하여 0 내지 50℃, 바람직하게는 주위 온도에서 1 내지 7bar, 바람직하게는 3 내지 5bar의 수소 압력하에 가수분해에 의해 분해된다.

메톡시벤질 그룹도 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴 또는 아세토니트릴/물과 같은 용매 속에서 질산세륨(IV)암모늄과 같은 산화제의 존재하에 0 내지 50℃의 온도, 바람직하게는 주위 온도에서 분해될 수 있다.

그러나, 2,4-디메톡시벤질 그룹은 바람직하게는 아니졸의 존재하에 트리플루오로아세트산 속에서 분해된다.

3급 부틸 또는 3급 부틸옥시카보닐 그룹은 임의로 메틸렌 클로라이드, 디옥산, 에틸 아세테이트 또는 에테르와 같은 용매를 사용하여 트리플루오로아세트산 또는 염산과 같은 산으로 처리하여 분해하는 것이 바람직하다.

프탈릴 그룹은 바람직하게는 메틸아민, 에틸아민 또는 n-부틸아민과 같은 1급 아민 또는 히드라진의 존재하에 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 톨루엔/물 또는 디옥산과 같은 용매 속에서 20 내지 50℃의 온도에서 분해된다.

또한, 수득되는 화학식 I의 키랄 화합물은 이의 에난티오머 및/또는 부분입체이성체로 분할될 수 있다.

따라서, 예를 들면, 라세미체로서 수득된 화학식 I의 화합물은 문헌[참조: Allinger N. L. and Eliel E. L., 'Topics in Stereochemistry', Vol. 6, Wiley Interscience, 1971]에서 그 자체로 공지된 방법에 의해 이의 광학 대칭체로 분할될 수 있고, 2개 이상의 비대칭 탄소원자를 갖는 화학식 I의 화합물은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정을 사용하여 이의 물리화학적 차이에 근거하여 이의 부분입체이성체로 분할될 수 있으며, 이러한 화합물이 라세미체 형태로 수득되는 경우, 이는 위에서 언급한 바와 같은 에난티오머로 후속적으로 분할될 수 있다.

에난티오머는 바람직하게는 키랄 상에서의 컬럼 분리에 의해 분리되거나, 광학 활성 용매로부터의 재결정화에 의해 분리되거나, 라세미 화합물과 염 또는 에스테르 또는 아미드와 같은 유도체를 형성하는 광학 활성 물질, 특히 산 및 이의 활성화 유도체 또는 이의 알콜과 반응시키고, 이렇게 하여 수득한 부분입체이성체의 염 또는 유도체의 혼합물을, 예를 들면, 용해도 차이를 기준으로 하여 분리시킴으로써 분리되며, 반면에, 유리 광학 대칭체는 적합한 제제의 작용에 의해 순수한 부분입체이성체 염 또는 유도체로부터 방출될 수 있다. 통상적으로 사용되는 광학 활성 산은, 예를 들면, 타르타르산 또는 디벤조일타르타르산, 디-o-톨릴타르타르산, 말산, 만델산, 캄포르설폰산, 글루탐산, N-아세틸글루탐산, 아스파르트산, N-아세틸아스파르트산 또는 구인산(guinic acid)의 D형 또는 L형이다. 광학 활성 알콜은, 예를 들면, (+)-멘톨 또는 (-)-멘톨일 수 있고, 아미드 내의 광학 활성 아실 그룹은, 예를 들면, (+)-멘틸옥시카보닐 그룹 또는 (-)-멘틸옥시카보닐 그룹일 수 있다.

또한, 수득한 화학식 I의 화합물은 이의 염으로 전환될 수 있으며, 특히 약제학적으로 사용하기 위한 무기 산 또는 유기 산과의 생리학적으로 허용되는 이의 염으로 전환될 수 있다. 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 산은, 예를 들면, 염 산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 말레산 또는 메탄설폰산을 포함한다.

또한, 이렇게 하여 수득한 화학식 I의 신규한 화합물이 카복시 그룹을 포함하는 경우, 경우에 따라, 이는 후속적으로,

무기 염기 또는 유기 염기와의 염, 특히 약제학적 용도를 위한 생리학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적합한 염기는, 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민을 포함한다.

출발 화합물로서 사용되는 화학식 VII 내지 화학식 X의 화합물은 몇몇 경우에 문헌으로부터 공지되어 있거나 문헌으로부터 공지된 방법으로 수득할 수 있거나 위에서 언급한 방법과 실시예에서 언급하는 방법으로 수득할 수 있다.

이미 언급한 바와 같이, R_1이 수소원자 또는 프로드럭 그룹을 나타내는 신규한 화학식 I의 화합물은 유용한 약리학적 특성, 특히 각종 키나아제, 특히 수용체 티로신 키나아제(예: VEGFR2, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R 및 HGFR) 및 CDK(사이클린 의존성 키나아제)(예: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 및 CDK9)와 이들의 특이적 사이클린(A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I 및 K)과의 복합체 및 바이러스 사이클린, 및 사람 배양 세포, 특히, 예를 들면, 혈관형성시 내피 세포의 증식 뿐만 아니라 기타 세포, 특히 종양 세포의 증식에 대한 억제 효과를 갖는다.

신규한 화합물의 생물학적 특성은 다음 표준 방법으로 시험한다:

37°C에서 습기로 포화된 대기 중의 5% CO_2 하에 젤라틴 피복된 배양 접시[0.2% 젤라틴, 시그마(Sigma)]에서 10% 태아 소 혈청(FBS)(시그마), β-머캅토에탄올[플루카(Fluka)] 50μM, 표준 항생제, 내피 세포 성장 인자[ECGS, 콜래버러티브 바이오메디칼 프로덕츠(Collaborative Biomedical Products)] 15μg/㎖ 및 헤파린(시그마) 100μg/㎖가 보충된 IMDM(Gibco BRL) 중에서 사람 배꼽 내피 세포(HUVEC)를 배양한다.

본 발명에 따르는 화합물의 억제 활성을 조사하기 위해, 당해 세포를 16시간 동안 단식시킨다. 즉 성장 인자(ECGS + 헤파린)가 없는 배양 배지 속에 유지시킨다. 당해 세포를 트립신/EDTA를 사용하여 배양 접시로부터 분리시키고, 혈청 함유 배지 속에서 1회 세척한다. 이어서, 이를 1웰당 세포수 2.5×10^3 개의 양으로 접종한다.

세포 증식을 $VEGF_{165}$ (혈관 내피 성장 인자; H. Weich, GBF Braunschweig) 5ng/㎖와 헤파린 10μg/㎖로 촉진시킨다. 대조군으로서, 각각의 접시에 있는 6개의 웰은 촉진시키지 않는다.

본 발명에 따르는 화합물을 100% 디메틸설폭사이드에 용해시키고, 이를 각각 3개씩의 다양한 농도로 희석된 배양물에 가하며, 이때, 디메틸설폭사이드의 최대 농도는 0.3%이다.

당해 세포를 37°C에서 76시간 동안 배양한 다음, 추가로 16시간 동안 ^3H-티미딘[0.1μCi/웰, 아머샴(Amersham)]을 가하여 DNA 합성을 측정한다. 이어서, 방사능 표지된 세포를 필터 매트 위에 고정시키고, 도입된 방사능을 β-계수기로 측정한다. 본 발명에 따르는 화합물의 억제 활성을 측정하기 위해, (본 발명에 따르는 화합물의 존재 또는 부재하에) 촉진되지 않은 세포의 평균값을 성장 인자-촉진된 세포의 평균값으로부터 감한다.

상대적인 세포 증식율을 대조군(억제제 부재하의 HUVEC)에 대한 백분율로서 계산하여, 당해 세포의 증식을 50% 억제하는 활성 물질의 농도(IC_{50})를 결정한다.

다음 화학식 I의 화합물(a) 내지 (f)의 시험 결과가 예시되어 있다:

(a) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(b) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(c) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(d) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(e) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(f) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(g) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(h) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-에틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(i) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(k) 메틸 3-(Z)-{1-[4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-페닐아미노]-1-페닐-메틸리덴}-2-인돌리논-6-카복실레이트.

하기의 표에 실측 결과가 담겨 있다.

화합물	IC_{50} [μm]
(a)	0.04
(b)	0.02
(c)	0.03
(d)	0.05
(e)	0.01
(f)	0.01
(g)	0.01
(h)	0.02
(i)	0.02
(k)	0.01

세포, 특히 내피 세포 및 종양 세포의 증식에 대한 화학식 I의 화합물의 억제 효과의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 세포, 특히 내피 세포의 증식에 의해 발병하는 질환을 치료하는데 적합하다.

따라서, 예를 들면, 내피 세포의 증식 및 수반되는 혈관신생은 종양 진행의 중요한 단계를 구성한다[문헌 참조: Folkman J. et al., Nature 339 , 58-61, (1989); Hanahan D. and Folkman J., Cell 86 , 353-365, (1996)]. 또한, 내피 세포의 증식은 혈관종, 전이, 류머티스성 관절염, 건선 및 안구 혈관신생[문헌 참조: Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995)]에도 중요하다. 내피 세포 증식 억제제에 대한 치료적 유용성은, 예를 들면, 문헌[참조: O'Reilly M. S. et al., Cell 88 , 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93 , 2002-2007, (1996)]에 의해 동물 모델에서 입증되었다.

따라서, 화학식 I의 화합물, 및 이의 토토머, 입체이성체 또는 생리학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 종양[예: 판형상피 암종(plate epithelial carcinoma), 성상세포종(astrocytoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 아교모세포종(glioblastoma), 폐암, 방광암, 경부암, 흑색종, 난소암, 전립선암, 유방암, 소세포 폐암(small-cell lung cancer), 신경아교종(glioma), 결장직장암, 비뇨생식기암(urogenital cancer) 및 위장관암 뿐만 아니라 다발성 골수종과 같은 혈액암], 건선, 관절염(예: 류머티스성 관절염), 혈관종, 혈관 섬유종, 안질환(예: 당뇨병성 망막병증), 신생혈관 녹내장(neovascular glaucoma), 신질환[예: 사구체신염], 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병 증후군, 이식 거부 및 사구체병증, 섬유성 질환(fibrotic disease)(예: 간경변증), 혈관간세포 증식성 질환, 동맥경화증 및 신경 조직에 대한 손상을 치료하고, 혈관 보철학에서 벌룬 카테터로 처리한 후 또는 혈관 개방을 유지하기 위한 기계적 장치[예: 스텐트]를 삽입한 후의 혈관 재폐색, 또는 세포 증식 또는 혈관형성을 수반하는 기타 질환을 억제하는데 적합하다.

본 발명에 따르는 화합물의 생물학적 특성상, 당해 화합물은 이들 자체로 사용되거나, 예를 들면, 종양 요법 또는 단일요법(monotherapy)에서 다른 약제학적 활성 화합물과 함께 사용되거나, 기타 항종양 치료제와 함께, 예를 들면, 토포이소머라제 억제제[예: 에토포시드(etoposide)], 유사 분열 억제제[예: 빈블라스틴(vinblastin), 탁솔(taxol)], 핵산과 상호작용하는 화합물(예: 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 아드리아마이신), 호르몬 길항제(예: 탐옥시펜), 대사 과정 억제제(예: 5-FU 등), 시토킨(예: 인터페론), 키나아제 억제제 또는 항체와 함께 사용되거나, 방사선 요법 등과 함께 사용될 수 있다. 이러한 배합물은 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다.

약제학적 용도를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 일반적으로 온혈 척추동물, 특히 사람에게 0.01 내지 100mg/체중kg, 바람직하게는 0.1 내지 20mg/체중kg의 투여량으로 사용된다. 투여시에 당해 화합물은 하나 이상의 통상의 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토즈, 글루코즈, 미세결정성 셀룰로즈, 스테아르산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 스테아릴 알콜, 카복시메틸셀룰로즈, 지방 물질(예: 경질 지방) 또는 이들의 적합한 혼합물과 함께 단순 정제 또는 제피 정제, 캡슐제, 산제, 현탁제, 액제, 분무제 또는 좌제와 같은 통상의 생약 제제로 제형화된다.

하기의 실시예는 본 발명을 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기 위한 것이다

출발 화합물의 제조 :

사용되는 약어:

TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-비스(테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트

HOBt = 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸

실시예 I

N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-니트로-벤즈아미드

2-(N,N-디메틸아미노)에틸아민 1.25㎖를 메틸렌 클로라이드 20㎖ 중의 트리에틸아민 3㎖에 용해시켜 0°C로 냉각시킨다. 이어서, 4-니트로벤조산 클로라이드 2g을 배치식으로 가하여 혼합물을 냉각하에 5분 동안 교반하고 주위 온도에서 20분 동안 교반한다. 최종적으로, 침전물을 흡인여과에 의해 분리하고, 유기 상을 물로 세척하여 황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발에 의해 농축시킨다.

수율 : 1.8g(이론치의 70%).

R_f 값 : 0.78(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{11}H_{15}N_3O_3$

질량 스펙트럼 : m/z = 238[M+H]$^+$

다음의 화합물들이 실시예 I과 유사하게 제조된다:

(1) N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-4-니트로-벤즈아미드,

(2) N-(3-디메틸아미노-프로필)-4-니트로-벤즈아미드

(3) N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-4-니트로-벤즈아미드

(4) N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-4-니트로-벤즈아미드

(5) N-(2-(3급 부틸옥시카보닐-메틸아미노-에틸)-N-메틸-4-니트로-벤즈아미드

(6) N,N-비스-(2-디에틸아미노-에틸)-4-니트로-벤즈아미드

(7) N-(2-3급 부틸옥시카보닐-아미노-에틸)-4-니트로-벤즈아미드

(8) N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-니트로-벤즈아미드

(9) N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-3-니트로-벤즈아미드

(10) N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-니트로-벤즈아미드

(11) N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-3-니트로-벤즈아미드

(12) 2-N-(디메틸아미노-메틸)-카바모일-5-니트로-푸란

(13) 4-(4-메틸-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(14) 4-(피페리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(15) N-사이클로헥실-N-메틸-4-니트로-벤즈아미드

(16) N-이소프로필-4-니트로-벤즈아미드

(17) 4-(2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제핀-3-일-카보닐)-니트로벤젠

(18) 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(19) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(20) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-[1,4]디아제판-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(21) N-카바모일메틸-N-메틸-3-니트로-벤즈아미드

(22) N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-니트로-벤즈아미드

(23) N-(2-카바모일에틸)-3-니트로-벤즈아미드

(24) N,N-(비스(2-하이드록시-에틸)-3-니트로-벤즈아미드

(25) 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(26) 4-(4-에틸-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(27) 4-(4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(28) 4-(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(29) 4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-니트로벤젠

(30) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(31) 4-(4-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(32) 4-(시스-2,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(33) (R)-4-(3,4-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(34) 4-(4-(2-디에틸아미노-에톡시)-피페리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(35) 4-(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-피롤리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

(36) 4-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일-카보닐)-니트로벤젠

실시예 II

4-니트로-1-메틸-2-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-피롤

2-(N,N-디메틸아미노)-에틸아민 5.4㎖와 1-메틸-4-니트로-피롤-2-카복실산 5.8g을 디메틸포름아미드 200㎖에 용해시키고, 트리에틸아민 5.7㎖, TBTU 13.1g 및 HOBt 5.5g을 가한다. 이들 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 최종적으로, 용매를 실질적으로 제거하고, 물을 가하여 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 상을

황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발에 의해 농축시킨다. 잔류물을 용출제로서 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아(8:2:0.1)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제한다.

수율 : 9.2g(이론치의 100%).

R_f 값 : 0.70(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아=8:1:0.1)

$C_{11}H_{18}N_4O_3$

질량 스펙트럼 : m/z = 255[M+H] $^+$

실시예 III

4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드

N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-니트로-벤즈아미드 1.8g을 메탄올 30㎖에 용해시키고, 주위 온도에서 2시간 동안 수소 50psi에서 팔라듐/목탄 0.2g으로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 회전식 증발에 의해 농축시킨다.

수율 : 1.5g(이론치의 95%).

R_f 값 : 0.38(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{11}H_{17}N_3O$

질량 스펙트럼 : m/z = 208[M+H] $^+$

다음의 화합물들이 실시예 III과 유사하게 제조된다:

(1) 4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

(2) 4-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드

(3) 4-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드

(4) 4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-벤즈아미드

(5) 4-아미노-N-(2-(3급 부틸옥시카보닐-메틸아미노)-에틸)-N-에틸-벤즈아미드

(6) 4-아미노-N,N-비스(2-디에틸아미노-에틸)-벤즈아미드

(7) 4-아미노-N-(2-(3급 부틸옥시카보닐-아미노)-에틸)-벤즈아미드

(8) 3-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드

(9) 3-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

(10) 3-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드

(11) 3-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드

(12) 5-아미노-2-N-(디메틸아미노-메틸)-카바모일-푸란

(13) 4-(4-메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(14) 4-(피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(15) 4-아미노-N-사이클로헥실-N-메틸-벤즈아미드

(16) 4-아미노-N-이소프로필-벤즈아미드

(17) 4-(2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제핀-3-일-카보닐)-아닐린

(18) 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(19) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(20) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-[1,4]디아제판-1-일-카보닐)-아닐린

(21) 3-아미노-N-카바모일메틸-N-메틸-벤즈아미드

(22) 3-아미노-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

(23) 3-아미노-N-(2-카바모일에틸)-벤즈아미드

(24) 3-아미노-N,N-(비스-(2-하이드록시-에틸)-벤즈아미드

(25) 4-아미노-1-메틸-2-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-피롤

(26) 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(27) 4-(4-에틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(28) 4-(4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(29) 4-(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(30) 4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-아닐린

(31) 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(32) 4-(4-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(33) 4-(시스-3,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(34) (R)-4-(3,4-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린

(35) 4-(4-(2-디에틸아미노-에톡시)-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(36) 4-(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-피롤리딘-1-일-카보닐)-아닐린

(37) 4-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일-카보닐)-아닐린

실시예 IV

메틸 4-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트

메틸 3-니트로-벤조에이트 54.3g과 메틸 클로로아세테이트 29.0g을 디메틸포름아미드 100㎖에 용해시키고, 이들 용액을 -10℃에서 디메틸포름아미드 500㎖ 중의 칼륨 3급 부톡사이드 78.5g의 용액에 적가한다. 이들 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반한 다음 용액을 빙수 2ℓ 중의 진한 염산 350㎖에 붓는다. 용액을 0.5시간 동안 교반하여 수득된 침전물을 흡인여과시켜 물로 세척한다. 생성물을 메탄올 150㎖로부터 재결정화하여 40℃에서 진공 건조시킨다.

수율 : 48.3(이론치의 51%), 메틸 6-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트 약 20% 함유.

R_f 값 : 0.7(실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1)

융점 : 65 내지 73℃.

다음의 화합물이 실시예 IV와 유사하게 제조된다:

(1) 에틸 4-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트

에틸 4-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트로부터 제조됨.

실시예 V

메틸 2-인돌리논-6-카복실레이트

메틸 4-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트 48.3g을 진한 아세트산 800㎖에 용해시키고, 목탄상 팔라듐(10%) 5.0g을 가하여 용액을 50psi, 주위 온도에서 2.5시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, 여액을 증발시킨다. 잔류물을 3급 부틸메틸에테르 150㎖에 흡수시키고 다시 여과하여 100℃에서 진공 건조시킨다.

수율 : 28.6g(이론치의 98%).

R_f 값 : 0.4(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=10:1)

융점 : 208 내지 211℃.

다음의 화합물이 실시예 V와 유사하게 제조된다:

(1) 에틸 2-인돌리논-6-카복실레이트

에틸 4-메톡시카보닐메틸-3-니트로-벤조에이트로부터 제조됨.

실시예 VI

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-에톡시카보닐-2-인돌리논

에틸 2-인돌리논-6-카복실레이트 15.0g, 트리에틸 오르토벤조에이트 49.6㎖ 및 아세트산 무수물 150㎖를 110℃에서 4시간 동안 교반한다. 그후, 용매를 제거하고, 잔류물을 석유 에테르로부터 재결정화하여 50℃에서 진공 건조시킨다.

수율 : 16.9g(이론치의 61%).

R_f 값 : 0.5(실리카겔, 석유 에테르/메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트=5:4:1)

융점 : 98 내지 100℃

$C_{22}H_{21}NO_5$

다음의 화합물이 실시예 VI과 유사하게 제조된다:

(1) 1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논

메틸 2-인돌리논-6-카복실레이트, 트리에틸 오르토벤조에이트 및 아세트산 무수물로부터 제조됨.

최종 화합물의 제조 :

실시예 1

메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논 0.3g과 4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드 0.2g을 디메틸포름아미드 5㎖에 용해시켜 70℃에서 4시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, 진한 암모니아 3㎖를 가하여 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 물 1㎖를 가하고, 형성된 침전물을 흡인여과하여 소량의 메탄올 및 에테르와 함께 교반한 다음 고체 성분을 수거한다.

수율 : 0.1g(이론치의 24%).

R_f 값 : 0.22(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 499[M+H]$^+$

다음의 화합물들이 실시예 1과 유사하게 제조된다:

(1) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-디메틸아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 0.15g(이론치의 36%).

R_f 값 : 0.26(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 483[M-H]$^-$

(2) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(3-디메틸아미노-프로필)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 0.18g(이론치의 42%).

R_f 값 : 0.25(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 497[M-H]$^-$

(3) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 0.18g(이론치의 41%).

R_f 값 : 0.22(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 513[M+H]$^+$

(4) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 36%.

R_f 값 : 0.6(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 513$[M+H]^+$

(5) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-(3급 부틸옥시카보닐-N-메틸아미노)-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-(2-(3급 부틸옥시카보닐-메틸아미노-에틸)-N-에틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 25%.

R_f 값 : 0.8(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{33}H_{36}N_4O_6$

질량 스펙트럼 : m/z = 584$[M]^+$

(6) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N,N-비스-(2-디에틸아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-(N,N-비스-(2-디에틸아미노-에틸)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 68%.

R_f 값 : 0.5(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{36}H_{45}N_5O_4$

(7) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[(2-디메틸아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(2-디에틸아미노-에틸)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 51%.

R_f 값 : 0.6(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 483$[M-H]^-$

(8) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(2-디에틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 21%.

R_f 값 : 0.35(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 497[M-H]$^-$

(9) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[(3-디메틸아미노-프로필)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 53%.

R_f 값 : 0.2(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 497[M-H]$^-$

(10) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(3-디에틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 25%.

R_f 값 : 0.5(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 513[M+H]$^+$

(11) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.1g(이론치의 23%).

융점 : 196 내지 197℃

$C_{29}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 495[M-H]$^-$

(12) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.25g(이론치의 60%).

융점 : 268 내지 269℃

$C_{29}H_{27}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 480[M-H]$^-$

(13) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-사이클로헥실-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페 닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-사이클로헥실-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 0.25g(이론치의 57%).

융점 : 263 내지 265℃

$C_{31}H_{31}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 508[M-H]$^-$

(14) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[이소프로필-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-이소프로필-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 0.18g(이론치의 46%).

융점 : 273 내지 274℃

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 454[M-H]$^-$

(15) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제핀-3-일-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4- (2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제핀-3-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.19g(이론치의 40%).

융점 : 278 내지 279℃

$C_{34}H_{29}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 542[M-H]$^-$

(16) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.21g(이론치의 49%).

융점 : 320℃부터 분해됨

$C_{29}H_{27}N_3O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 496[M-H]$^-$

(17) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.45g(이론치의 45%).

융점 : 238℃부터 분해됨

$C_{33}H_{34}N_4O_6$

질량 스펙트럼 : m/z = 581[M-H]$^-$

(18) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-[1,4]디아제판-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-[1,4]디아제판-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 0.58g(이론치의 56%).

융점 : 213℃부터 분해됨

$C_{34}H_{36}N_4O_6$

질량 스펙트럼 : m/z = 595[M-H]$^-$

(19) 메틸 3-(Z)-[1-(4-카바모일-페닐아미노)-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 71%.

R_f 값 : 0.5(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 412[M-H]$^-$

(20) 메틸 3-(Z)-[1-(4-프로필카바모일-페닐아미노)-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N-프로필벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 56%.

R_f 값 : 0.4(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{27}H_{25}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 456[M+H] $^{+}$

(21) 메틸 3-(Z)-[1-(4-디메틸카바모일-페닐아미노)-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-N,N-디메틸벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 82%.

R_f 값 : 0.6(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{26}H_{23}N_3O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 440[M-H] $^{-}$

(22) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N-(카바모일-메틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-카바모일메틸-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 39%.

R_f 값 : 0.35(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 483[M-H] $^{-}$

(23) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 59%.

R_f 값 : 0.45(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 484[M-H] $^{-}$

(24) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[(2-카바모일-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐- 메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N-(2-카바모일에틸)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 40%.

R_f 값 : 0.35(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{27}H_{24}N_4O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 483[M-H] $^{-}$

(25) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N,N-비스-(2-하이드록시-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 3-아미노-N,N-(비스-(2-하이드록시-에틸)-벤즈아미드로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 67%.

R_f 값 : 0.30(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_6$

질량 스펙트럼 : m/z = 500[M-H]$^-$

(26) 메틸 3-(Z)-[1-{1-메틸-2-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-피롤-4-일-아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-아미노-1-메틸-2-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-피롤로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 77%.

R_f 값 : 0.70(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아=8:2:0.1)

$C_{28}H_{31}N_5O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 502[M+H]$^+$

(27) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 57%.

R_f 값 : 0.65(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{31}H_{32}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 523[M-H]$^-$

(28) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-에틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-에틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 41%.

R_f 값 : 0.30(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 511[M+H]$^+$

(29) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 31%.

R_f 값 : 0.35(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{32}H_{35}N_5O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 554[M+H] $^+$

(30) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 78%.

R_f 값 : 0.35(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=9:1)

$C_{30}H_{30}N_4O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 525[M-H] $^-$

(31) 메틸 3-(Z)-{1-[4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 66%.

R_f 값 : 0.25(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아=9:1:0.1)

$C_{30}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 509[M+H] $^+$

(32) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-3급 부틸옥시카보닐-트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 63%.

R_f 값 : 0.55(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아=9:1:0.1)

$C_{35}H_{38}N_4O_6$

질량 스펙트럼 : m/z = 611[M+H] $^+$

(33) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-디메틸아미노메틸-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 10%.

융점 : 235 내지 236℃.

$C_{32}H_{34}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 539[M+H] $^+$

(34) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(시스-3,5-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(시스-3,5-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 41%.

융점 : 265 내지 266℃

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 511[M+H] $^+$

(35) 메틸 (R)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미 노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 (R)-4-(3,4-디메틸-피페라진-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 36%.

융점 : 265 내지 266℃

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 511[M+H] $^+$

(36) 메틸 3-(Z)-[1-{4-(2-디에틸아미노-에톡시)-피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(4-(2-디에틸아미노-에톡시)-피페리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 12%.

융점 : 114℃

$C_{35}H_{40}N_4O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 597[M+H] $^+$

(37) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-피롤리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(3-(2- 디에틸아미노-에톡시)-피롤리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 38%.

융점 : 133 내지 134℃

$C_{34}H_{38}N_4O_5$

질량 스펙트럼 : m/z = 583[M+H]$^+$

(38) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

1-아세틸-3-(1-에톡시-1-페닐메틸렌)-6-메톡시카보닐-2-인돌리논과 4-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일-카보닐)-아닐린으로부터 제조됨.

수율 : 이론치의 32%.

융점 : 259 내지 260℃

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 511[M+H]$^+$

실시예 2

메틸 3-(Z)-[1-{4-[(피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트-트리플루오로아세테이트

디클로로메탄 20㎖ 중의 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트 0.2g(0.343mmol)과 트리플루오로아세트산 0.079㎖의 용액을 주위 온도에서 50시간 동안 교반한다. 그후, 용매를 진공하에 증류 제거하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르와 합한다. 침전물을 여과시키고 디이소프로필 에테르로 세척한다.

수율 : 0.19g(이론치의 92%).

융점 : 270 내지 271℃

$C_{28}H_{26}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 483[M+H]$^+$

다음의 화합물들이 실시예 2와 유사하게 제조된다:

(1) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[([1,4]디아제판-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트-트리플루오로아세테이트

디클로로메탄 20㎖ 중의 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-[1,4]디아제판-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트 0.25g(0.419mmol)과 트리플루오로아세트산 0.4㎖의 용액을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하고, 45℃에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 증류 제거하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르와 합한다. 침전물을 여과시키고 디이소프로필 에테르로 세척한다.

수율 : 0.23g(이론치의 89%).

융점 : 261 내지 262℃

$C_{29}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 497[M+H]$^+$

(2) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-메틸아미노)-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-(3급 부틸옥시카보닐-메틸아미노)-에틸)-N-메틸-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트를 메틸렌 클로라이드 속에서 주위 온도에서 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제조한다.

수율 : 이론치의 86%.

R_f 값 : 0.5(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올=4:1)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 485[M+H]$^+$

(3) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트-트리플루오로아세테이트

메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-3급 부틸옥시카보닐-트랜스-2,5-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트를 메틸렌 클로라이드 속에서 주위 온도에서 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제조한다.

수율 : 이론치의 100%.

R_f 값 : 0.4(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모니아=9:1:0.1)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 511[M+H]$^+$

실시예 3

3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실산

메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트 155mg(310mmol)을 메탄올 5㎖ℓ에 용해시키고, 10N 수산화나트륨 용액 0.5㎖ℓ를 가하여 혼합물을 50℃에서 8시간 동안 교반한다. 이어서, 이들 혼합물을 묽은 염산을 사용하여 중화시키고 물을 가한다. 침전물을 여과하고 용출제로서 아세토니트릴과 물의 농도 구배를 사용하여 RP18-컬럼을 통해 정제한다.

수율 : 13mg(이론치의 9%).

융점 : 218℃

$C_{28}H_{26}N_4O_4$

질량 스펙트럼 : m/z = 483[M+H]$^+$

다음의 화합물들이 상기 실시예와 유사하게 제조된다:

(1) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N,N-비스-(2-디메틸아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(2) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N,N-비스-(3-디에틸아미노-프로필)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(3) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-디에틸아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(4) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N,N-비스-(2-하이드록시-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(5) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(카바모일-메틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(6) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-카바모일-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(7) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-하이드록시-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(8) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(9) 메틸 3-(Z)-[1-{3-[N-(2-아미노에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(10) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-(3급 부틸옥시카보닐-아미노)-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(11) 메틸 3-(Z)-[1-{5-[(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]-푸란-2- 일-아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(12) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(2-아미노-에틸)-카바모일]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

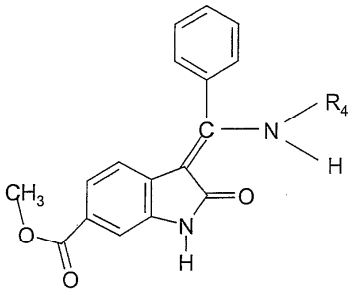
(13) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-디메틸아미노-에톡시)-피페리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

(14) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(3-(2-디메틸아미노-에톡시)-피롤리딘-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트

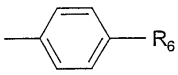
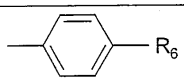
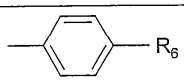
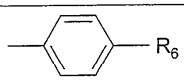
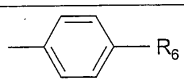
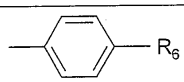
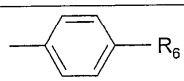
(15) 메틸 (S)-3-(Z)-[1-{4-[(3,4-디메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트.

실시예 1 및 2에 따라 합성되거나 합성될 수 있는 화합물들이 표 1에 열거되어 있다.

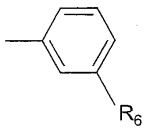
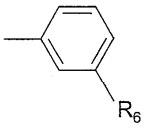
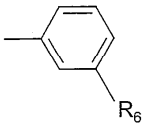
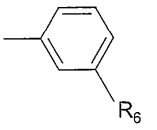
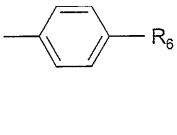
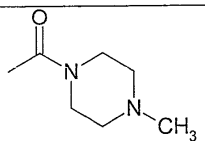
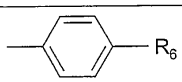
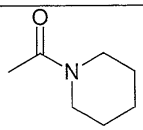
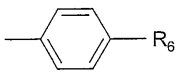
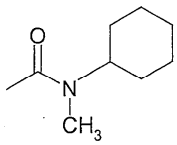
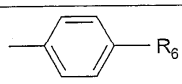
[표 1A]



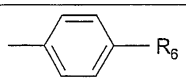
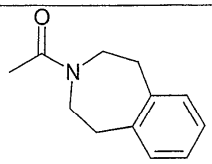
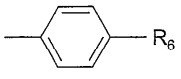
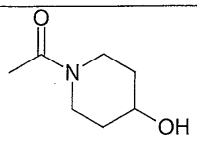
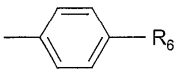
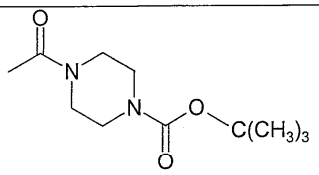
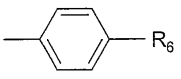
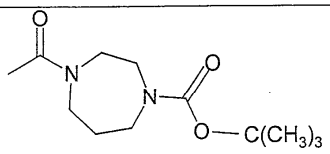
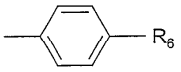
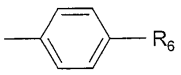
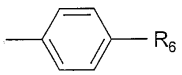
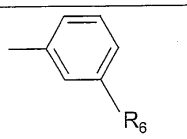
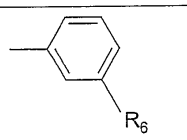
화학식 의 화합물

실시예	R_4	R_6
1		-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)$_2$-N(CH_3)$_2$
1(1)		-(C=O)-NH-(CH_2)$_2$-N(CH_3)$_2$
1(2)		-(C=O)-NH-(CH_2)$_3$-N(CH_3)$_2$
1(3)		-(C=O)-N(CH_3)-(CH_2)$_3$-N(CH_3)$_2$
1(4)		-(C=O)-N(CH_2CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$
1(5)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-COOC(CH_3)$_3$
1(6)		-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)$_2$]$_2$

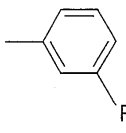
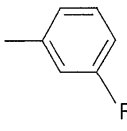
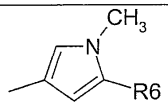
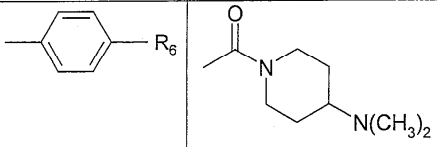
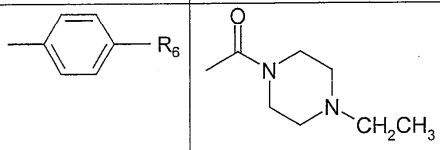
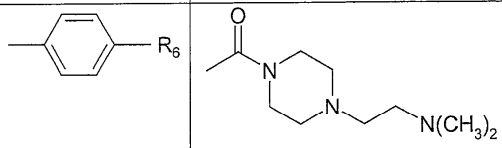
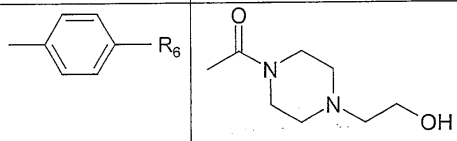
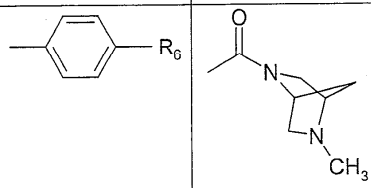
[표 1B]

1(7)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$
1(8)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$
1(9)		-(C=O)-NH-$CH_2CH_2CH_2$-N(CH_3)$_2$
1(10)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2 CH_2-N(CH_3)$_2$
1(11)		
1(12)		
1(13)		
1(14)		-(C=O)-NH-CH(CH_3)$_2$

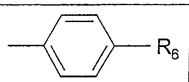
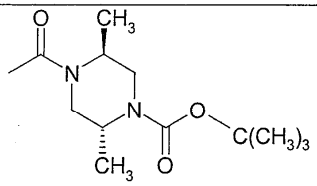
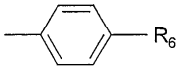
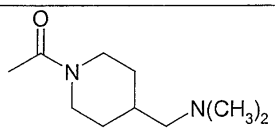
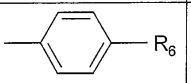
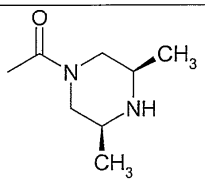
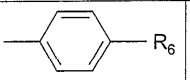
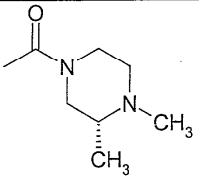
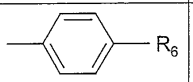
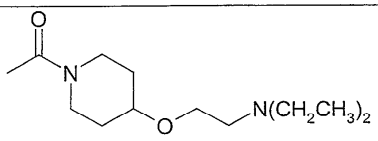
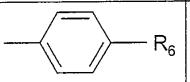
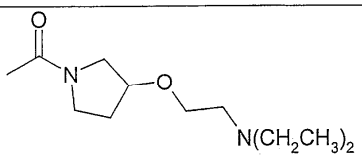
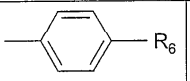
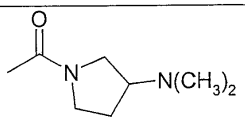
[표 1C]

1(15)		
1(16)		
1(17)		
1(18)		
1(19)		-(C=O)-NH_2
1(20)		-(C=O)-NH-$CH_2CH_2CH_3$
1(21)		-(C=O)-$N(CH_3)_2$
1(22)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2
1(23)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OCH_3

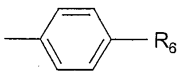
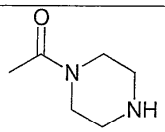
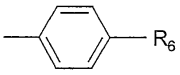
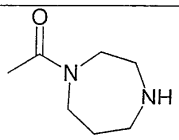
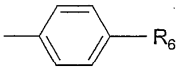
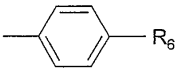
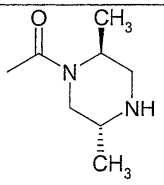
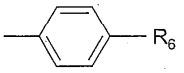
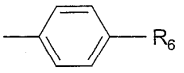
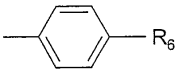
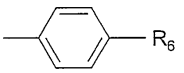
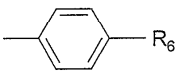
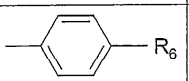
[표 1D]

1(24)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-$CONH_2$
1(25)		-(C=O)-N[CH_2CH_2-OH]$_2$
1(26)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$
1(27)		
1(28)		
1(29)		
1(30)		
1(31)		

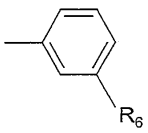
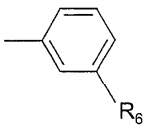
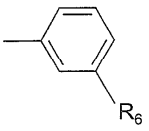
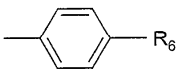
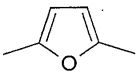
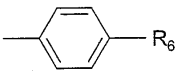
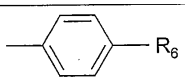
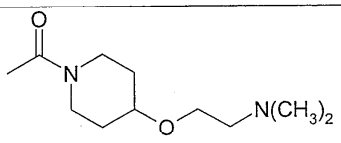
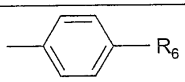
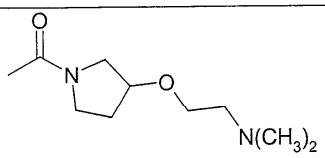
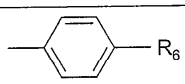
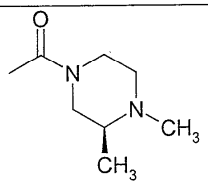
[표 1E]

1(32)		
1(33)		
1(34)		
1(35)		
1(36)		
1(37)		
1(38)		

[표 1F]

2		
2(1)		
2(2)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH(CH_3)
2(3)		
(1)		-(C=O)-N[CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$]$_2$
(2)		-(C=O)-NH-$CH_2CH_2CH_2$-N(CH_2CH_3)$_2$
(3)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-N(CH_2CH_3)$_2$
(4)		-(C=O)-N(CH_2CH_2OH)$_2$
(5)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2-(C=O)-NH_2
(6)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-$CONH_2$

[표 1G]

(7)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH
(8)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-NH-CH_3
(9)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2
(10)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH-COOC(CH_3)$_3$
(11)		-(C=O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)$_2$
(12)		-(C=O)-NH-CH_2CH_2-NH_2
(13)		
(14)		
(15)		

실시예 4

10㎖당 활성 물질을 75mg 함유하는 무수 앰풀제

조성:

활성 물질 75.0mg

만니톨 50.0mg

주입용 물 총 10.0㎖로 되도록 하는 양

제조:

활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후, 용액을 동결건조시킨다. 즉시 사용할 수 있는 용액을 제조하기 위해 생성물을 주입용 물에 용해시킨다.

실시예 5

2㎖당 활성 물질을 35mg 함유하는 무수 앰풀제

조성:

활성 물질 35.0mg

만니톨 100.0mg

주입용 물 총 2.0㎖로 되도록 하는 양

제조:

활성 물질과 만니톨을 물에 용해시킨다. 포장 후, 용액을 동결건조시킨다.

즉시 사용할 수 있는 용액을 제조하기 위해 생성물을 주입용 물에 용해시킨 다.

실시예 6

활성 물질을 50mg 함유하는 정제

조성:

(1) 활성 물질 50.0mg

(2) 락토즈 98.0mg

(3) 옥수수 전분 50.0mg

(4) 폴리비닐피롤리돈 15.0mg

(5) 마그네슘 스테아레이트 2.0mg

215.0mg

제조:

(1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액으로 과립화한다. (5)를 무수 과립화물에 가한다. 당해 혼합물로부터 정제를 압착시켜 양면에 절단 면이 있고 한 면에는 분할 노치(dividing notch)가 있는 이중 평면을 갖는 정제를 제조한다.

정제 직경: 9 mm.

실시예 7

활성 물질을 350mg 함유하는 정제

조성:

(1) 활성 물질 350.0mg

(2) 락토즈 136.0mg

(3) 옥수수 전분 80.0mg

(4) 폴리비닐피롤리돈 30.0mg

(5) 마그네슘 스테아레이트 4.0mg

600.0mg

제조:

(1), (2) 및 (3)을 함께 혼합하고, (4)의 수용액으로 과립화한다. (5)를 무수 과립화물에 가한다. 당해 혼합물로부터 정제를 압착시켜 양면에 절단 면이 있고 한 면에는 분할 노치가 있는 이중 평면을 갖는 정제를 제조한다.

정제 직경: 12 mm.

실시예 8

활성 물질을 50mg 함유하는 캡슐제

조성:

(1) 활성 물질 50.0mg

(2) 건조된 옥수수 전분 58.0mg

(3) 분말화된 락토즈 50.0mg

(4) 마그네슘 스테아레이트 2.0mg

160.0mg

제조:

(1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 이러한 산제를 (2)와 (4)와의 혼합물에 가하면서 격렬하게 혼합한다.

이러한 분말 혼합물을 캡슐 충전기 속에서 크기 3의 경질 젤라틴 캡슐제로 포장한다.

실시예 9

활성 물질을 350mg 함유하는 캡슐제

조성:

(1) 활성 물질 350.0mg

(2) 건조된 옥수수 전분 46.0mg

(3) 분말화된 락토즈 30.0mg

(4) 마그네슘 스테아레이트 4.0mg

430.0mg

제조:

(1)을 (3)과 함께 분쇄한다. 이러한 산제를 (2)와 (4)와의 혼합물에 가하면서 격렬하게 혼합한다.

이러한 분말 혼합물을 캡슐 충전기 속에서 크기 0의 경질 젤라틴 캡슐제로 포장한다.

실시예 10

활성 물질을 100mg 함유하는 좌제

1 좌제는 다음을 함유한다:

활성 물질 100.0mg

폴리에틸렌글리콜 (M.W. 1500) 600.0mg

폴리에틸렌글리콜 (M.W. 6000) 460.0mg

폴리에틸렌소르비탄 모노스테아레이트 840.0mg

2,000.0mg

제조:

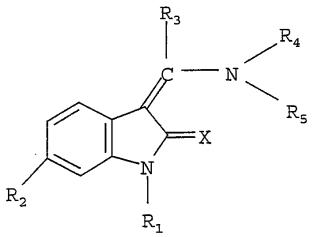
폴리에틸렌글리콜을 폴리에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트와 함께 용융시킨다. 40℃에서, 분쇄된 활성 물질을 당해 용융물 속에 균질하게 분산시킨다. 이를 38℃로 냉각시키고, 약간 냉각시킨 좌제 금형에 붓는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 6 위치에서 치환된 인돌리논, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 산소원자 또는 황원자이고,

R_1은 수소원자 또는 프로드럭 그룹이며,

R_2는 카복시 그룹, 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6}-알콕시카보닐 그룹, C_{4-7}-사이클로알콕시카보닐 그룹 또는 아릴옥시카보닐 그룹이고,

R_3은 수소원자, C_{1-6}-알킬 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹 또는 헤테로아릴 그룹; 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹[이치환되는 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이며,

R_4는 R_6 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹, 피롤릴 그룹 또는 푸라닐 그룹(여기서, 이들 그룹은 동일하거나 상이한 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노 그룹, 아세틸아미노 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, 니트로 그룹 또는 시아노 그룹에 의해 추가로 일치환되거나 이치환될 수 있다)이고,

R_6은 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, (페닐-C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 하나 또는 2개의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 니트로 그룹, 시아노 그룹, 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일

그룹, 카복시 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 4원 내지 7원 사이클로알킬렌이미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 4원 내지 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹[여기서, 사이클로알킬렌 잔기는 인접하는 2개의 환 원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있거나, 인접하지 않는 2개의 환 원자를 통해 메틸렌 또는 에틸렌 그룹에 가교를 형성할 수 있거나, 1개 또는 2개의 수소원자는 각각 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 대체될 수 있고/있거나, 6원 또는 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹의 4위치의 메틸렌 그룹은, 각각의 경우, 카복시 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 산소원자나 황원자, 또는 설피닐 그룹, 설포닐 그룹, -NH 그룹, 또는 C_{1-3}-알킬, 페닐, C_{1-3}-알킬카보닐, C_{1-4}-알콕시카보닐, 디(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬, ω-하이드록시-C_{2-3}-알킬 또는 벤조일 그룹에 의해 치환된 질소원자에 의해 대체될 수 있으며, R_6에 대해 언급된 그룹들에 함유된 단일 결합되거나 융합된 모든 페닐 그룹은 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-4}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 니트로 그룹 및 시아노 그룹으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있거나, 페닐 그룹의 인접한 2개의 수소원자는 메틸렌디옥시 그룹에 의해 대체될 수 있다]이며,

R_5는 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

아릴 그룹이라는 용어는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 시아노 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 니트로 그룹, 카복시 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 임의로 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹을 의미하며,

헤테로아릴 그룹이라는 용어는 탄소 골격이 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 그룹(여기서, 6원 헤테로아릴 그룹은 1개, 2개 또는 3개의 질소원자를 함유하고, 5원 헤테로아릴 그룹은 C_{1-3}-알킬 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹, 산소원자 또는 황원자에 의해 임의로 치환된 이미노 그룹; C_{1-3}-알킬 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹, 산소원자 또는 황원자에 의해 임의로 치환되고 질소원자에 의해 추가로 치환된 이미노 그룹; 또는 C_{1-3}-알킬 그룹 또는 페닐-C_{1-3}-알킬 그룹 및 2개의 질소원자에 의해 임의로 치환된 이미노 그룹을 함유하고, 또한, 페닐 환은 2개의 인접한 탄소원자를 통해 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹에 융합될 수 있고 융합된 페닐 환의 헤테로사이클릭 잔기의 질소원자 또는 탄소원자를 통해 결합이 형성된다)을 의미하고,

앞서 정의한 화학식 I의 그룹에 함유되어 있는 상기한 알킬 및 알콕시 그룹 또는 알킬 잔기의 수소원자는 불소원자에 의해 전부 또는 일부 대체될 수 있으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기는, 달리 언급되지 않는 한, 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하고,

추가로, 존재하는 카복시 그룹의 수소원자 또는 질소원자에 결합되어 있는 수소원자, 예를 들면, 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹, 이미노 그룹 또는 포화 N-헤테로사이클(예: 피페리디닐 그룹)의 수소원자는 각각의 경우 생체내에서 분해될 수 있는 그룹에 의해 대체될 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

X가 산소원자이고,

R_1이 수소원자, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹 또는 C_{2-4}-알카노일 그룹이며,

R_2가 카복시 그룹 또는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹이고,

R_3이 수소원자, C_{1-6}-알킬 그룹 또는 C_{3-7}-사이클로알킬 그룹; 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환되거나 이치환된 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹[이치환되는 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이며,

R_4 가 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 푸라닐 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노 그룹, C_{1-3}-알킬아미노 그룹 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹에 의해 치환될 수 있다); 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 피롤릴 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노 그룹, C_{1-3}-알킬아미노 그룹 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹에 의해 치환될 수 있고, 피롤릴 환의 질소원자는 C_{1-3}-알킬 그룹으로 임의로 치환된다); R_6 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹[여기서, 이들 그룹은 불소원자, 염소원자, 브롬원자, C_{1-5}-알킬 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, 하이드록시 그룹, C_{1-3}-알콕시 그룹, 카복시 그룹, C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹, 아미노 그룹, 아세틸아 미노 그룹, C_{1-3}-알킬설포닐아미노 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 아미노설포닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노설포닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노설포닐 그룹, 니트로 그룹 또는 시아노 그룹에 의해 추가로 일치환되거나 이치환될 수 있으며, 이들 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있다]이고,

R_6 이 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{3-7}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, (페닐-C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 하나 또는 2개의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 니트로 그룹, 시아노 그룹, 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 카복시 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 피페라지닐 그룹 또는 피페리디닐 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 4원 내지 7원 사이클로알 킬렌이미노카보닐 그룹[여기서, 사이클로알킬렌 잔기는 인접하는 2개의 환 원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있거나, 인접하지 않는 2개의 환 원자를 통해 메틸렌 그룹 또는 에틸렌 그룹에 가교를 형성할 수 있거나, 1개 또는 2개의 수소원자는 각각 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 대체될 수 있고/있거나, 6원 또는 7원 사이클로알킬렌이미노카보닐 그룹의 4위치의 메틸렌 그룹은, 각각의 경우, 카복시 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)페닐-C_{1-3}-알킬아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 산소원자나 황원자, 또는 설피닐 그룹, 설포닐 그룹, -NH 그룹, 또는 C_{1-3}-알킬, 페닐, C_{1-3}-알킬카보닐, C_{1-4}-알콕시카보닐, 디(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬, ω-하이드록시-C_{2-3}-알킬 또는 벤조일 그룹에 의해 치환된 질소원자에 의해 대체될 수 있다]이며,

R_5 가 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

앞서 정의한 화학식 I의 그룹에 함유되어 있는 상기한 알킬 및 알콕시 그룹 또는 알킬 잔기의 수소원자가 불소원자에 의해 전부 또는 일부 대체될 수 있으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기가, 달리 언급되지 않는 한, 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하고,

추가로, 존재하는 카복시 그룹의 수소원자 또는 질소원자에 결합되어 있는 수소원자, 예를 들면, 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹, 이미노 그룹 또는 포화 N-헤테로사이클(예: 피페리디닐 그룹)의 수소원자가 각각의 경우 생체내에서 분해될 수 있는 그룹에 의해 대체될 수 있는 화학식 I의 인돌리논, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

X가 산소원자이고,

R_1 이 수소원자이며,

R_2 가 카복시 그룹 또는 C_{1-2}-알콕시카보닐 그룹이고,

R_3 이 페닐 그룹 또는 나프틸 그룹, 또는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 트리플루오로메틸 그룹, C_{1-3}-알킬 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시 그룹에 의해 일치환된 페닐 그룹이며,

R_4 가 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹에 의해 치환된 피롤릴 그룹(여기서, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-4}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹은 2위치의 알킬 잔기 중의 하나 또는 둘 다에서 아미노 그룹, C_{1-3}-알킬아미노 그룹 또는 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹 에 의해 치환될 수 있고, 피롤릴 환의 질소원자는 C_{1-3}-알킬 그룹으로 임의로 치환된다) 또는 R_6 그룹에 의해 3위치 또는 4위치에서 치환된 페닐 그룹이고,

R_6 이 아미노카보닐 그룹, C_{1-4}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, C_{5-6}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{5-6}-사이클로알킬아미노카보닐 그룹; 하나 또는 두 개의 알킬 잔기가 서로 독립적으로 카바모일 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹, 디-N-(C_{1-3}-알킬)-카바모일 그룹 또는 C_{1-3}-알콕시카보닐 그룹에 의해 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, (C_{1-4}-알콕시카보닐)-아미노 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-N-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 피페라지노 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)피페라지노 그룹, 피페라지닐 그룹 또는 피페리디닐 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-3}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹; 인접한 2개의 치환되지 않은 탄소원자를 통해 페닐 환에 융합될 수 있고, 4위치에서 C_{1-3}-알킬 그룹, C_{1-4}-알콕시카보닐 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3} 알킬 그룹, 2-하이드록시에틸 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환될 수 있는, 피페리디노카보닐 그룹, 피페라지노카보닐 그룹, 호모피페라지노카보닐 그룹 또는 2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-아제 피노-카보닐 그룹; 또는 5위치에서 C_{1-3}-알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐 그룹이며,

R_5 가 수소원자 또는 C_{1-3}-알킬 그룹이고,

상기한 메틸 그룹 및 메톡시 그룹의 수소원자가 1, 2 또는 3개의 불소원자에 의해 대체될 수 있으며,

앞서 정의한 그룹들 중에 존재하는 탄소수 2 초과의 포화 알킬 잔기 및 알콕시 잔기가 이의 분지화 이성체, 예를 들면, 이소프로필 그룹, 3급 부틸 그룹 또는 이소부틸 그룹을 포함하는 화학식 I의 인돌리논, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염.

청구항 4.
제1항에 있어서,

X가 산소원자이고,

R_1 및 R_5 가 각각 수소원자이며,

R_2 가 메톡시카복시 그룹이고,

R_3 이 페닐 그룹이며,

R_4 가 3위치 또는 4위치에서 R_6 그룹에 의해 일치환된 페닐 그룹이고,

R_6 이 아미노카보닐 그룹, C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 사이클로헥실아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-5}-알킬)-사이클로헥실 아미노카보닐 그룹, 페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-페닐-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹, 피페리디노카보닐 그룹, 4-하이드록시-피페리디노카보닐 그룹, 4-[디-(C_{1-3}-알킬)아미노]-피페리디노카보닐 그룹, 4-[디-(C_{1-3}-알킬)아미노-C_{1-3}-알킬]-피페리디노카보닐 그룹, 피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-4}-알콕시카보닐)-피페라지노카보닐 그룹, N-[디-(C_{1-3}-알킬)-아미노-C_{1-3}-알킬]피페라지노카보닐 그룹, N-(2-하이드록시에틸)-피페라지노카보닐 그룹, 호모피페라지노카보닐 그룹, N-(C_{1-3}-알킬)-호모피페라지노카보닐 그룹, 2,3,4,5-테트라하이드로-1(H)-벤조[d]아제피노카보닐 그룹 또는 5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐 그룹; 하나 또는 두 개의 알킬 잔기가 카바모일 그룹으로 치환되거나, 2위치 또는 3위치에서 아미노 그룹, (C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 디-(C_{1-3}-알킬)-아미노 그룹, 하이드록시 그룹 또는 메톡시 그룹에 의해 치환된 C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹 또는 N-(C_{1-5}-알킬)-C_{1-3}-알킬아미노카보닐 그룹인 화학식 I의 인돌리논, 및 이의 토토머, 부분입체이성체, 에난티오머, 혼합물 및 염.

청구항 5.
제1항에 있어서,

(a) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(b) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-카바모일]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(c) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(d) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(e) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(f) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[N-(2-메틸아미노-에틸)-N-메틸-카바모일]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(g) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-카보닐]페닐아미노 }-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(h) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-에틸-피페라진-1-일)-카보닐]페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트,

(i) 메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트 또는

(k) 메틸 3-(Z)-{1-[4-(5-메틸-2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-카보닐)-페닐아미노]-1-페닐-메틸리덴}-2-인돌리논-6-카복실레이트인 화학식 I의 치환된 인돌리논, 및 이의 토토머, 혼합물 및 염.

청구항 6.
메틸 3-(Z)-[1-{4-[(4-메틸-피페라진-1-일)-카보닐]-페닐아미노}-1-페닐-메틸리덴]-2-인돌리논-6-카복실레이트 및 이의 염.

청구항 7.
제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 생리학적으로 허용되는 염.

청구항 8.
제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제7항에 따르는 염을 임의로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제와 함께 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 9.
과도하거나 비정상적인 세포 증식을 치료하기에 적합한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제7항에 따르는 염의 용도.

청구항 10.
제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제7항에 따르는 염을 비화학적 방법으로 하나 이상의 불활성 담체 및/또는 희석제에 혼입시킴을 특징으로 하는, 제8항에 따르는 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 11.
화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 아민과 반응시키고, 필요에 따라, 락탐 또는 이미노 그룹의 질소원자에 사용된 임의의 보호 그룹을 후속적으로 분해시 키거나 이렇게 하여 수득된 화합물을 고체 상으로부터 분해시키거나(a),

R_2 가 카복시 그룹인 경우를 제외하고는 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 IX의 화합물 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 X의 화합물과 반응시키거나(b),

이어서, 경우에 따라, 알콕시카보닐 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 가수분해하여 상응하는 카복시 화합물로 전환시키거나,

아미노 그룹 또는 알킬아미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 환원적으로 알킬화하여 상응하는 알킬아미노 또는 디알킬아미노 화합물로 전환시킬 수 있거나,

아미노 그룹 또는 알킬아미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 아실화 또는 설포닐화하여 상응하는 아실 또는 설포닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

카복시 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 에스테르화 또는 아미드화하여 상응하는 에스테르 또는 아미노카보닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

메틸렌 그룹이 황원자에 의해 대체된 사이클로알킬렌이미노 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 산화시켜 상응하는 설피닐 화합물 또는 설포닐 화합물로 전환시킬 수 있거나,

니트로 그룹을 함유하는 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 환원시켜 상응하는 아미노 화합물로 전환시킬 수 있거나,

R_4가 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹, 아미노알킬 그룹 또는 N-알킬아미노 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹인 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 상응하는 시아네이트, 이소시아네이트 또는 카바모일 할라이드와 반응시켜 상응하는 화학식 I의 우레아 화합물로 전환시킬 수 있거나,

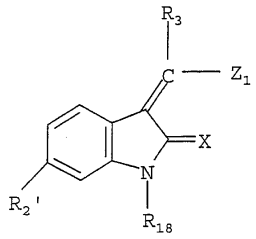
R_4가 아미노 그룹, 알킬아미노 그룹 또는 아미노알킬 그룹에 의해 치환된 페닐 그룹인 화학식 I의 화합물이 수득되는 경우, 당해 화학식 I의 화합물을 아미디노 그룹을 전달하는 상응하는 화합물과 반응시키거나 상응하는 니트릴과 반응시켜 상응하는 화학식 I의 구아니디노 화합물로 전환시킬 수 있거나,

필요에 따라, 반응 동안 반응성 그룹을 보호하기 위해 사용된 보호 그룹을 제거하거나,

이어서, 경우에 따라, 이렇게 하여 수득된 화학식 I의 화합물을 이의 입체이성체로 분할하거나,

이렇게 하여 수득된 화학식 I의 화합물을 이의 염, 보다 특히, 약제학적으로 사용하기 위한, 무기 또는 유기 산 또는 염기와의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 특징으로 하는, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 제조방법.

화학식 VII



위의 화학식 VII에서,

X 및 R_3은 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같고,

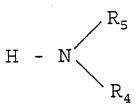
R_2'은 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 R_2에 대해 정의한 바와 같으며,

R_{18}은 수소원자이거나 락탐 그룹의 질소원자에 대한 보호 그룹이고,

R_2' 및 R_{18} 그룹 중의 하나는 스페이서를 통해 임의로 형성된 고체 상과의 결합일 수 있고, R_2' 및 R_{18} 그룹 중의 다른 하나는 위에서 정의한 바와 같으며,

Z_1은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, 알콕시 그룹 또는 아릴알콕시 그룹이다.

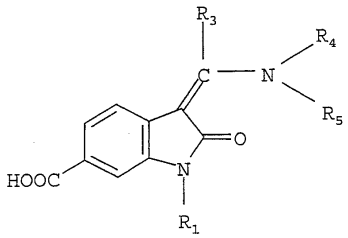
화학식 VIII



위의 화학식 VIII에서,

R_4 및 R_5 는 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다.

화학식 IX



위의 화학식 IX에서,

R_1 및 R_3 내지 R_5 은 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다.

화학식 X

$H-R_{19}$

위의 화학식 X에서,

R_{19} 는 C_{1-6}-알칸올, C_{4-7}-사이클로알칸올 또는 방향족 알콜이다.