

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 209/32

(45) 공고일자 1988년03월24일  
(11) 공고번호 88-000433

(21) 출원번호	특1985-0000714	(65) 공개번호	특1985-0005824
(22) 출원일자	1985년02월05일	(43) 공개일자	1985년09월26일
(30) 우선권 주장	577903 1984년02월07일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코퍼레이티드 윌리엄 데이비스 훈		
	미합중국, 뉴욕 10017, 뉴욕, 이스트 42번 스트리트 235		

(72) 발명자 사울 베르나르드 카딘  
미합중국, 코네티컷주, 뉴 런던 카운티, 뉴 런던, 엘단 스트리트 10  
(74) 대리인 이병호

심사관 : 박병석 (특허공보 제1380호)

(54) 1,3-이치환된 옥시인들 화합물 및 그의 제조방법

**요약**

내용 없음.

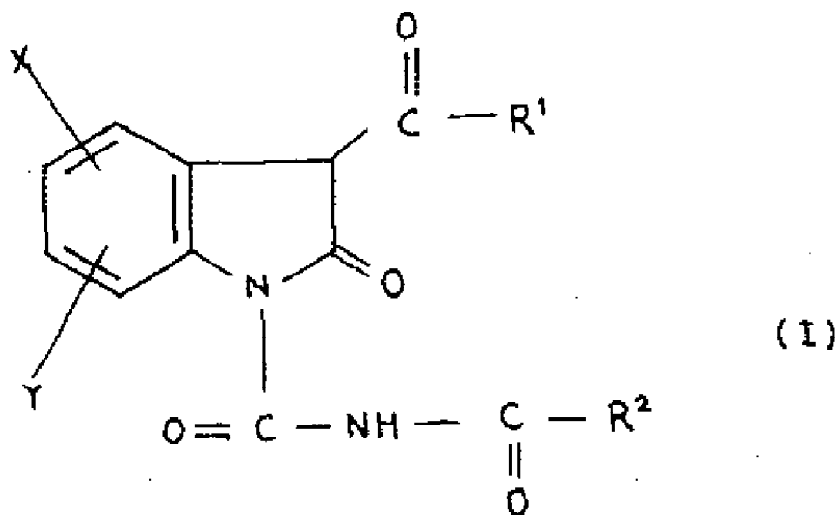
**명세서**

[발명의 명칭]

1,3-이치환된 옥시인들 화합물 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 일반식(1)의 2-옥시인들 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염기염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



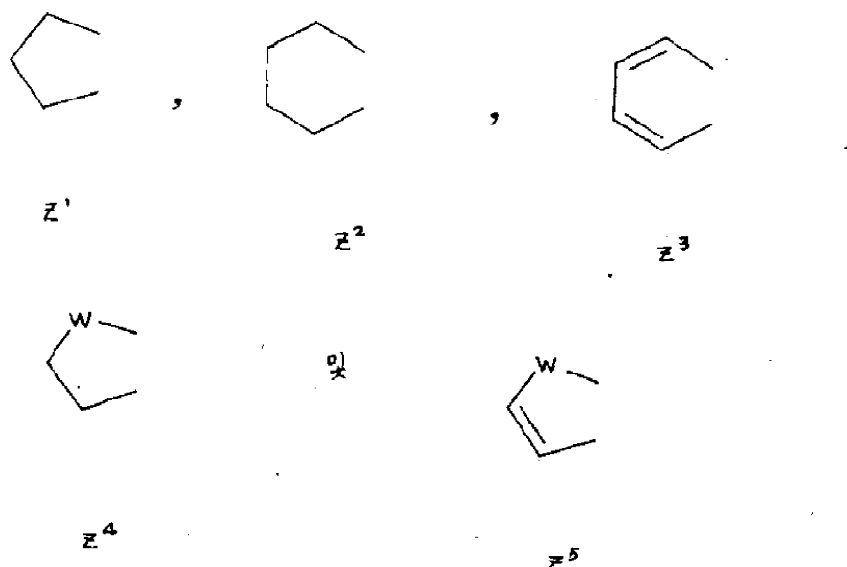
상기 식에서,

X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1내지 4의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 4의 알킬설피닐, 탄소수 1 내지 4의 알킬설폰닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2 내지 4의 알카노일, 벤조일, 테노일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도 및 각 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 N,N-디알킬설파모일로 이루어진 그룹 중에서 선택되며 ;

Y는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1내지 4의 알킬티오, 또는 트리플루오로메틸 이거나 ;

X 및 Y가 함께 4,5-, 5,6- 또는 6,7-메틸렌옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6- 또는 6,7-에틸렌디옥시 그룹 이거나 ;

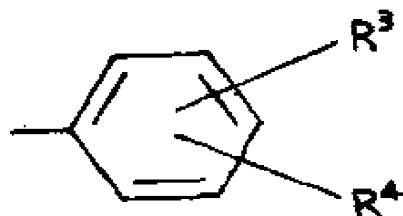
X 및 Y가 함께, 인접한 탄소원자에 부착되어 있는 경우에는, 2가 라디칼 Z를 형성하며, 여기에서 Z는



(여기에서 W는 산소 또는 황이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택되며 ;

$R^1$ 은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 (치환된 페닐) 알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 펜옥시알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 (치환된 펜옥시) 알킬, 나프틸 및  $-(CH_2)_n$   $Q-R^0$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 여기에서, 치환된 페닐, (치환된 페닐)알킬 및 (치환된 펜옥시)알킬 상의 치환기는 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 3의 알킬, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, n은 0, 1 또는 2이고, Q는 푸탄, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 벤조 [b] 푸란 및 벤조 [b] 티오펜으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물로부터 유도된 2가의 라디칼이고  $R^0$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이며 ;

$R^2$ 은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸, 푸릴, 티에닐, 피리딜 및



(여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된다)로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

특히 일반식(1)의 신규화합물은 2-옥스인돌-1-카복사마이드의 유도체이며, 이들 화합물은 또한 3-위치 및 카복사마이드 질소상에서 아실 그룹으로 치환된다. 이들 신규한 화합물은 사이클로옥시게나제(CO) 및 리폭시게나제(LO) 효소 모두의 억제제이다.

본 발명의 화합물은 포유동물, 특히 사람에게 있어 진통활성을 나타내며, 그러므로 수술 후 통증이나 외상으로 인한 통증과 같은, 급성통증을 가시게 하거나 사라지게 하는데 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 포유동물, 특히 사람의 류마치스성 관절염(RA) 및 골관절염(OA)과 같은 만성염증성 질환을 치료하는데도 유효하다. 따라서, 본 발명은 또한 포유동물, 특히 사람에서 통증 및 염증성질환을 치료하는 방법 및, 일반식(1)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

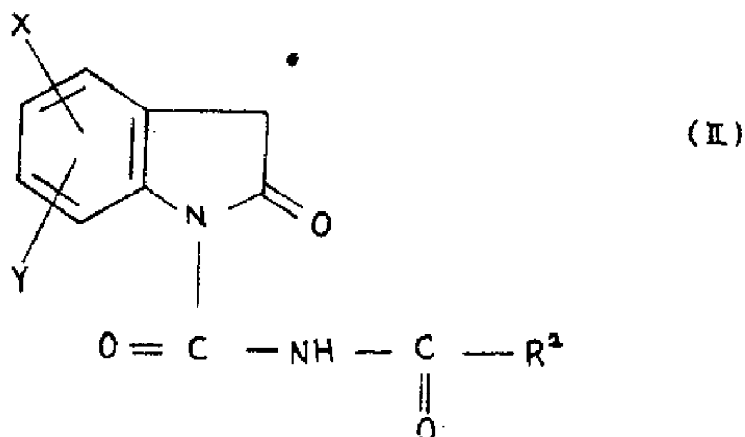
본 발명 화합물의 그룹 중에서, X 및 Y가 각각 수소이고  $R^1$ 이 2-푸릴, 2-티에닐 및 (2-티에닐)메틸로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 일반식(1)의 화합물로 이루어진 그룹이 가장 바람직하다. 이들 가장 바람직한 그룹 중에서, 특히 바람직한 화합물은  $R^2$ 가 페닐인 화합물이다.

본 발명 화합물의 그룹 중에서, X가 5-클로로이고, Y가 수소이며  $R^1$ 이 2-푸릴, 2-티에닐 및 (2-티에

닐)메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반식(I)의 화합물로 이루어진 그룹이 두번째로 바람직하다. 이들 두번째로 바람직한 그룹 중에서,  $R^2$ 가 사이클로헥실인 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드(I : X가 수소이고 ; Y가 수소이며 ;  $R^1$ 이 2-푸릴이고 ;  $R^2$ 가 페닐이다) 및 N-사이클로헥실카보닐-5-클로로-3-(2-테노일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드(I : X가 5-클로로이고 ; Y가 수소이며 ;  $R^1$ 이 2-티에일이고 ;  $R^2$ 가 사이클로헥실이다)이다.

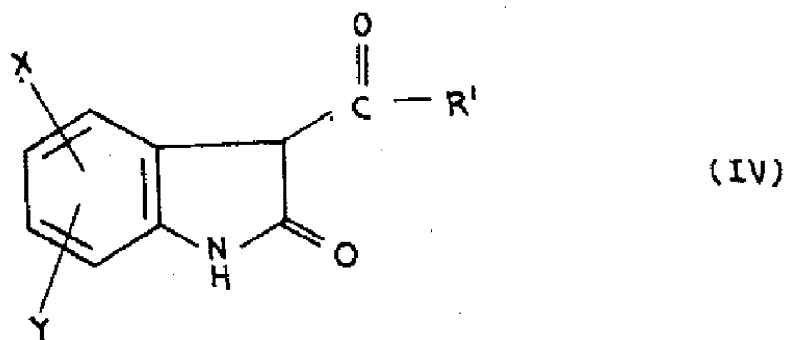
또한 본 발명은 신규한 일반식(II)의 화합물에 관한 것이다.



상기식에서, X, Y 및  $R^2$ 는 상기 정의한 바와 같다.

일반식(II)의 화합물은 일반식(I) 화합물에 대한 중간체로서 유용하다.

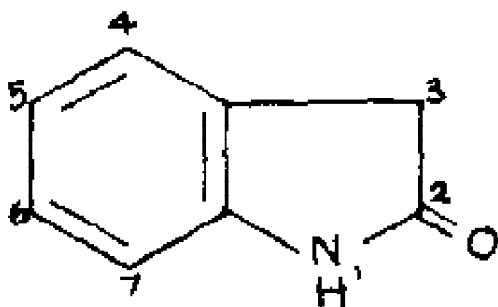
또한 일반식(IV)의 화합물 및 그의 염기염도 일반식(I) 화합물에 대한 중간체로서 유용하다.



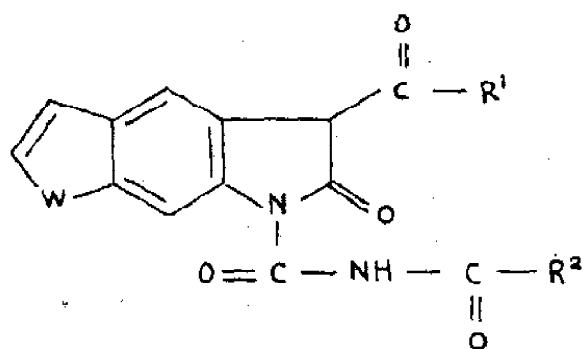
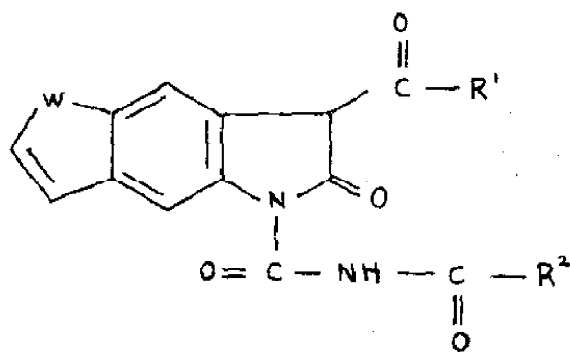
상기식에서, X, Y 및  $R^1$ 은 상기 정의한 바와 같다.

일반식(IV) 화합물의 바람직한 아-그룹(sub-group)은 X가 수소, 5-플루오로 또는 5-클로로이고 ; Y가 수소, 6-플루오로 또는 6-클로로이며 ;  $R^1$ 이 벤질, 푸릴, 티에닐 또는 티에닐메틸이고 ; 단 X 및 Y 모두가 수소인 경우에는,  $R^1$ 이 벤질이 아닌 화합물로 이루어진다. 상기 후자의 바람직한 아-그룹의 일반식(IV)의 화합물은 신규하며, 본 발명의 일부를 이룬다.

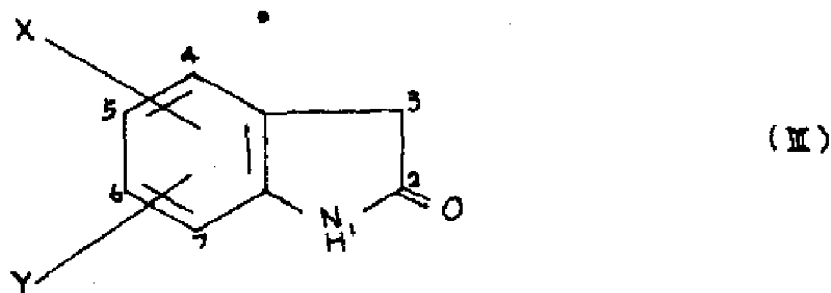
본 발명에 따른 소염진통성 화합물은 X, Y,  $R^1$  및  $R^2$ 가 상기 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다. 그러므로, 본 발명에 따른 화합물은 다음 일반식의 비사이클릭 아마이드, 즉 2-옥스인돌 유도체이다.



더욱 특히, 본 발명에 따른 진통 및 소염제는 1-위치에 N-아실카복사마이드 치환기,  $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$  를 갖고, 2-옥스인돌의 3-위치에 아실 치환기,  $-C(=O)-R^1$  을 가지며, 벤조환은 또한 X 및 Y 그룹에 의해서 치환될 수 있다. X 및 Y는 상기 정의한 바와 같이 특정한 1가 치환기일 수 있거나, X 및 Y가 벤조환상의 인접한 탄소원자상에 위치할 경우에는, 메틸렌디옥시그룹,  $-OCH_2O-$ , 또는 에틸렌 디옥시 그룹,  $-OCH_2CH_2O-$ 을 나타낼 수 있다. 또한, X 및 Y가 2-옥스인돌의 벤조환의 인접 탄소원자에 부착되는 경우에는 2가 단위, Z를 형성할 수 있으며 Z는 자신이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 융합 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성한다. Z의 특정한 2가 그룹(즉,  $Z^1-Z^5$ )은 앞에서 열거하였다. 그러므로, Z가  $Z^1$ 인 경우에는, X 및 Y가 그들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 융합 사이클로펜텐환을 나타내며 ; Z가  $Z^5$ 인 경우에는, X 및 Y가 그들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 융합 푸란 또는 티오펜 환을 나타낸다. 또한, Z가  $Z^4$  또는  $Z^5$ 인 경우에는, Z 그룹은 두 가지 가능한 방법의 어느 한 방법으로 부착될 수 있음을 이해해야 한다. 그러므로, 예를 들면, X 및 Y가 C-5 및 C-6에 위치하고, 이들이  $Z^5$ 일 경우에는, 일반식(I)은 다음 두 일반식을 모두 포함한다.

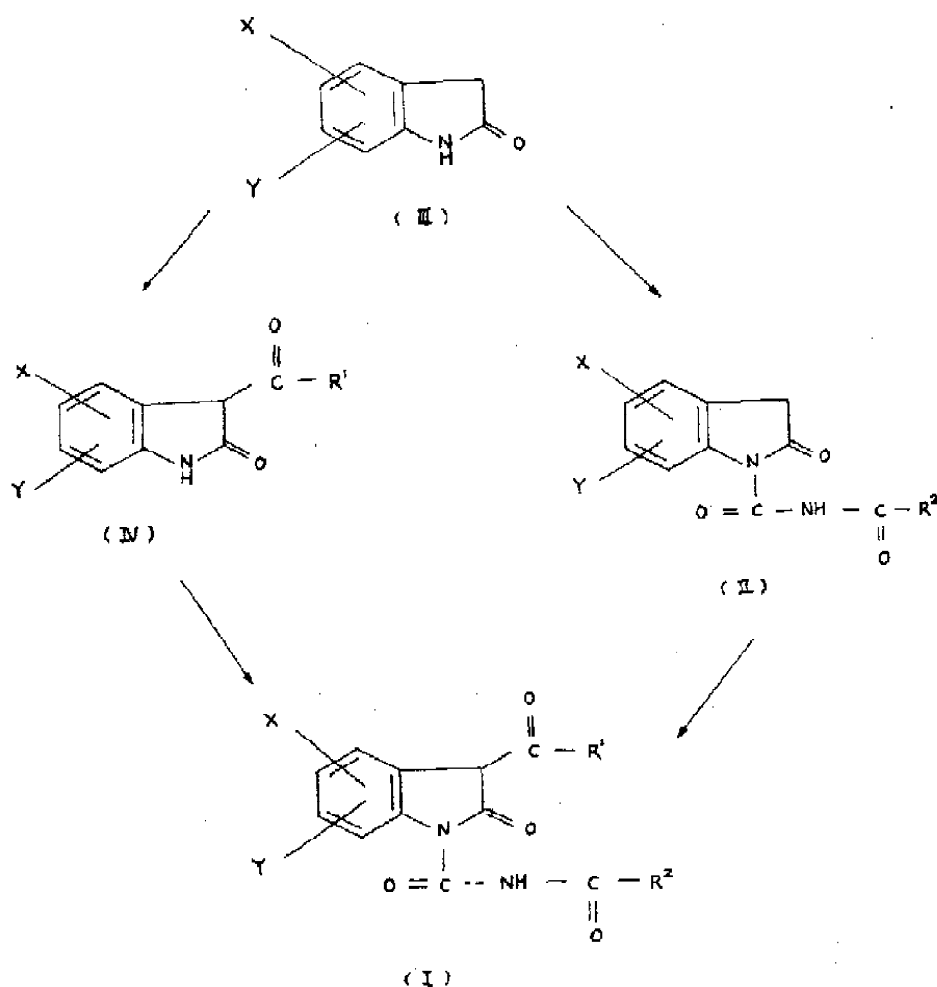


일반식(I)의 화합물은 일반식(III)의 적절한 2-옥스인돌 화합물로부터 제조된다.



상기식에서, X 및 Y는 상기 정의한 바와 같다. 이것은 치환기  $-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$ 를 1위치에, 치환기  $-C(=O)-R^1$ 을 3위치에 부착시킴으로써 수행한다. 이들 치환기는 어느 순서로도 부착시킬 수 있으며, 이는 다음 도식과 같이, 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 있어 두 가지 변형공정을 제공한다.

[도식]



따라서 제1변형 공정은 화합물(III)을 화합물(IV)로 다음에 화합물(I)로 전환시키는 순서를 포함하고, 반면에 제2변형 공정은 화합물(III)에서 화합물(II)로 다시 화합물(I)로 전환시키는 순서를 포함한다.

$-C(=O)-NH-C(=O)-R^2$  그룹은 일반식(III)

또는 일반식(IV)의 화합물을 일반식  $R^2-C(=O)-N-C(=O)-$ 의 아실 이소시아네이트와 반응시킴으로써 부착시킨다. 이 반응은, 가장 일반적으로는, 불활성 용매중, 50 내지 150°C, 바람직하게는 100 내지 130°C의 온도범위에서 실질적으로 동 몰량의 반응물들을 접촉 반응시킴으로써 수행한다. 여기에서 불활성 용매를 반응물 중의 적어도 하나를 용해시키고 반응물 또는 생성물의 어느 것과도 불리하게 상호작용하지 않는 용매이다. 사용할 수 있는 전형적인 용매에는 지방족 탄화수소(예, 옥탄, 노난, 데칸 및 데칼린), 방향족 탄화수소(예, 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔, 크실렌 및 테트라린), 염화탄화수소(예, 1,2-디클로로에탄), 에테르[예, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄 및 디(2-메톡

시에틸)에테르] 및 극성, 비양성자성 용매(예,  $N,N$ -디메틸포름아마이드,  $N,N$ -디메틸아세트아마이드,  $N$ -메틸피롤리돈 및 디메틸 설펍사이드)가 포함된다. 반응시간은 반응온도에 따라 달라지나, 통상적으로는 100 내지 130°C에서 수시간, 예를 들어 5 내지 10시간의 반응시간을 사용한다.

비교적 비극성 반응 용매가 일반식(III) 또는 (IV)의 화합물을 일반식  $R^2-C(=O)-N=C=O$ 의 아실 이소시아네이트와 반응시킬 때 사용될 경우에는, 통상적으로 생성물(I 또는 II)은 반응의 종결단계에서 반응혼합물을 실온으로 냉각시킬 때 용액으로부터 석출된다. 이러한 상황에서 생성물은 통상적으로 여과에 의해 회수한다. 그러나 비교적 극성용매를 사용하여 생성물이 반응의 종결단계에서 용액 형태로 수득될 경우 용매를 증발시키거나, 수-혼화성 용매의 경우에는 반응매질을 물로 희석시킴으로써 생성물을 회수할 수 있다. 이로써 생성물을 침전시키고 다시 여과시켜 회수할 수 있다. 반응생성물(I 또는 II)은 표준법, 예를들면 재결정화에 의해서 정제할 수 있다.

일반식(IV)의 화합물과 일반식  $R^2-C(=O)-N=C=O$ 의 아실 이소시아네이트와의 반응은 3급 아민(예, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민,  $N$ -메틸피페리딘,  $N$ -메틸모르폴린 또는  $N,N$ -디메틸아닐린)과 같은 염기를 첨가함으로써 촉진시킬 수 있다. 통상 약 1 내지 약 4당량의 염기성 시약을 가하며, 따라서 20 내지 50°C의 반응온도를 사용할 수 있다. 반응의 말기에, 반응매질을 중화(또는 산성화)시킨 후 생성물을 전술한 바와 같이 분리한다.

$-C(=O)-R^1$  측쇄는 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 카복실산의 활성 유도체와 반응시켜 일반식(II)의 화합물에 부착시킬 수 있다. 이 반응은 불활성 용매 중에서 1 내지 4당량의 염기성 시약의 존재하에 상기 일반식(II)의 화합물을 1몰 당량, 또는 약간 과량의 일반식  $R^1-C(=O)OH$  화합물의 활성유도체로 처리함으로써 수행시킨다. 불활성 용매는 반응물 중의 적어도 하나를 용해시키고, 반응물 또는 생성물 어느 것과도 불리하게 상호작용하지 않는 용매이다. 그러나, 실제로,  $N,N$ -디메틸포름아마이드,  $N,N$ -디메틸아세트아마이드,  $N$ -메틸피롤리돈 또는 디메틸설펍사이드와 같은 극성, 비양성자성 용매를 통상적으로 사용한다. 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 산을 활성화시키는 통상적인 방법을 사용한다. 예를 들어, 산 할라이드(예, 산염화물); 대칭의 산 무수물,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$ ; 장애된(hindered) 저분자량 카복실산과 혼합된 산 무수물,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^5$  (여기에서  $R^5$ 는  $t$ -부틸과 같은 벌키(bulky) 저급-알킬 그룹이다); 및 혼합된 카르복실-카보산 무수물,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^6$  (여기에서  $R^6$ 는 저급-알킬 그룹이다)을 모두 사용할 수 있다. 또한,  $N$ -하이드록시이미드 에스테르(예 :  $N$ -하이드록시석신이미드 및  $N$ -하이드록시프탈이미드 에스테르), 4-니트로페닐 에스테르, 티올 에스테르(예 : 티올 페닐 에스테르) 및 2,4,5-트리클로로페닐 에스테르 등을 사용할 수 있다.

여러 종류의 염기성 시약을 일반식(II)의 화합물과 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 산의 활성유도체와의 반응에 사용할 수 있다. 그러나, 바람직한 염기성 시약은 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민,  $N$ -메틸모르폴린,  $N$ -메틸피페리딘 및 4-( $N,N$ -디메틸아미노)피리딘과 같은 3급 아민이다.

일반식(II)의 화합물과 일반식  $R^1-C(=O)-OH$ 의 산의 활성유도체와의 반응은 통상적으로 -10 내지 25°C의 온도범위에서 수행한다. 반응시간은 30분 내지 수시간이 보통이다. 반응의 말기에 통상적으로 반응매질을 물로 희석시키고 산성화한 다음, 생성물을 여과시켜 회수한다. 이는 재결정화와 같은 표준법으로 정제할 수 있다.

$-C(=O)-R^1$  측쇄는 표준공정에 따라, 저급-알칸을 용매(예 : 에탄올) 중에서 저급-알칸을 용매의 알칼리금속염(예 : 나트륨 에톡사이드)의 존재하에 일반식  $R^1-C(=O)-OH$ 의 적절한 산의 유도체와의 반응에 의해 일반식(III)의 화합물에 부착시킬 수 있다. 사용될 수 있는 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 산의 대표적인 유도체에는 일반식  $R^1-C(=O)-Cl$ 의 산염화물, 일반식  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$ ,  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^5$  및  $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^6$ 의 산 무수물 및 일반식  $R^1-C(=O)-OR^6$  (여기에서  $R^5$  및  $R^6$ 는 상기 정의한 바와 같다)의 간단한 알킬 에스테르가 포함된다. 알콕사이드염은 통상적으로 상기 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 산의 유도체를 기준하여 1 내지 2몰 당량으로 존재한다. 일반식  $R^1-C(=O)OH$ 의 산의 유도체와 일반식(III)의 화합물과의 반응은 통상 0 내지 25°C에서 출발하나, 그후 50 내지 130°C 범위, 바람직하게는 약 80°C의 온도에서 반응혼합물을 가열하는 것이 통상적이다. 이러한 상황에서, 수시간 예를 들어, 2시간 내지 수일, 예를 들어 2일의 반응시간을 통상적으로 사용한다. 이어서 반응혼합물을 냉각시키고, 과량의 물로 희석한 다음 산성화한다. 이어서 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 후 여과에 의하거나 용매추출의 표준공정에 의해서 일반식(IV)의 생성물을 회수할 수 있다.

공지되어 있는 일반식  $R^2-C(=O)-N=C=O$ 의 아실 이소시아네이트의 공지방법으로 제조할 수 있다. 공지된 화합물의 유도체인 화합물은 유사한 공정에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로,  $R^2-C(=O)-NH^2$ 의 상응하는 아마이드를 옥살릴클로라이드와 반응시키거나, 일반식  $R^2-C(=O)-Cl$ 의 산 염화물을 시안화 은과 반응시킨다(참조 : Speziale et al., Journal of Organic Chemistry, 28, 1805(1963) and 30, 4306(1965); Ramirez et al., Journal of Organic Chemistry, 34, 376(1969); and Naito et al., Journal of Antibiotics (Japan), 18, 145(1965)).

일반식(III)의 2-옥스인돌 화합물은 공지의 방법 또는 공지의 유사한 방법에 의해 제조한다[참조 : "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Second Edition, S. Coffey editor, Volume IV Part A, Elsevier Scientific Publishing Company, 1973, pp. 448-450; Gassman et al., Journal of Organic Chemistry, 42, 1340(1977); Wright et al., Journal of the American Chemistry Society, 78, 221(1956); Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093(1968); United States Patents Nos. 3,882, 236, 4, 006, 061 및 4, 160, 032; Walker, Journal of the American Chemical Society, 77,

3844(1955) ; Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108(1979) ; McEvoy et al., Journal of the Organic Chemistry, 38, 3350(1973) ; Simet, Journal of the Organic Chemistry, 28, 3580(1963) ; Wieland et al., Chemische Berichte, 96, 263(1963)].

일반식(1)의 화합물은 산성이며 이들 화합물은 염기염을 형성한다. 그와 같은 염기염은 모두 본 발명의 범위 내에 속하며, 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 염기염은 산성 및 염기성 물질을 통상화학량론적 비율로 적절하게는 수성, 비수성 또는 부분적인 수성매질 중에서 간단히 접촉시킴으로써 제조할 수 있다. 그 염은 여과시키거나, 비용매로 침전시키고 이어서 여과시키거나, 적절하게는 용매를 증발시키거나, 수용액의 경우에는 동결건조에 의해서 회수한다. 제조할 수 있는 일반식(1) 화합물의 대표적인 염은 1급, 2급 및 3급 아민염, 알카리금속염 및 알카리토금속염이다. 특히 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민 염이 바람직하다.

염 형성에 적절히 사용되는 염기성 시약은 유기 및 무기형 모두에 속하며, 이들에는 유기아민, 알카리금속 수산화물, 알카리금속 탄산염, 알카리금속 중탄산염, 알카리금속 수소화물, 알카리금속 알콕사이드, 알카리토금속 수산화물, 알카리토금속 탄산염, 알카리토금속 수소화물 및 알카리토금속 알콕사이드가 포함된다. 이들 염기의 대표적인 예로는 1급 아민(예, n-프로필아민, n-부틸아민, 아닐린, 사이클로헥실아민, 벤질아민, p-톨루이딘, 에탄올아민 및 글루카민), 2급 아민(예, 디에틸아민, 디에탄올아민, N-메틸글루카민, N-메틸아닐린, 포르폴린, 피롤리딘 및 피페리딘) ; 3급 아민(예, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, N,N-디메틸아닐린, N-에틸피페리딘 및 N-에틸모르폴린) ;

수산화물(예, 수산화나트륨), 알콕사이드(예, 나트륨에톡사이드 및 칼슘에톡사이드), 수소화물(예, 수소화칼슘 및 수소화나트륨) 및 탄산염(예, 탄산 칼슘 및 탄산나트륨)이 있다.

일반식(1)의 화합물은 진통활성을 지니고 있다. 이들 활성은 마우스에 2-페닐-1,4-벤조퀴논(PBQ)을 투여함으로써 나타나는 복부신장(stretch)의 차단으로 입증되었다. 사용되는 방법은 고 생산량의 경우(참조 예 : Milne and Twomey, Agents and Actions, 10 : 31-37, 1980)에 적절하며, 문헌(Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95 : 729-731, 1957)의 방법을 기본으로 한다. 이 실험에 사용된 마우스는 체중 18 내지 20g의 카워스(Carworth) 수컷, 백변종(albino) CF-1종이었다. 약을 투여 및 시험전에 모든 마우스를 밤새 단식시킨다.

일반식(1)의 화합물을 에탄올(%), 에멀포(emulphor) 620(폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르의 혼합물, 5%) 및 식염수(90%)로 이루어진 담체중에 용해 또는 현탁시킨다. 또한 이 담체는 조절제로서 작용한다. 용량은 상용 대수 스케일(즉, ... 0.32, 1.0, 3.2, 10, 32 ... mg/kg)이며, 산이 아닌 적용 가능한 염의 중량으로부터 계산한다. 투여경로는 경구이며, 체중 kg당 10ml의 일정용량을 투여한다. 상기의 밀른 및 토미(Milne and Twomey)의 방법을 이용하여 효력 및 효능을 측정한다. 화합물들을 경구로 투여하여 마우스를 처리하고, 1시간 후에 PBQ, 2mg/kg을 복강내 투여한다. 그후 각 마우스를 즉시 따뜻한 루사이트통(투명한 플라스틱 챔버)에 주입하고, PBQ 투여한지 5분 후에 시작하여, 그 후의 5분 동안 복부의 수축횟수를 기록한다. 진통보호정도(% MPE)는 같은 날에 동시에 실시된 대조군 동물의 기록과 비교하여 복부수축의 억제를 기준으로 하여 산출한다. 이들 측정을 적어도 4회( $N \geq 5$ ) 행하면  $MPE_{50}$  (즉, 복부수축을 대조군 수준의 50%로 감소시키는 최적용량 추정치)의 발생 시 용량 반응 자료가 제공된다.

또한 일반식(1)의 화합물은 항염 활성을 지니고 있다. 이 활성은 표준카라제닌으로 유도된 래트 발의 부종실험(Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111 : 544, 1963)을 기본으로 하는 방법을 통해 입증되었다.

마취하지 않은, 성인, 수컷, 백색쥐(체중 150 내지 190g)을 번호를 메기고, 체중을 달고, 오른쪽 측면의 복사뼈에 잉크로 표시를 한다. 각각의 발을 잉크가 표시된 부분까지 정확하게 수는 중에 액침시킨다. 수은 스타탐 압력변환기(Statham Pressure Transducer)에 연결된 유리실린더중에 함유되어 있다. 변환기로부터의 배출물은 조절단위를 통해 마이크로볼타미터로 공급된다. 액침된 발에 의해 표시되는 수은용적을 읽는다. 약물은 유동식인공영양(gavage)에 의해 투여되며, 약물을 투여하고 1시간 후에, 0.05ml의 1% 카라제닌 용액을 표시된 발의 발바닥에 주입함으로써 부종을 유발시킨다. 그 이후에 즉시, 주사 맞은 발의 용적을 측정한다. 카라제닌 주사 후 3시간에 발 용적의 증가로 각각의 염증반응을 측정한다.

일반식(1) 화합물의 진통활성은 통증, 예를 들어, 수술 후 통증 및 외상으로 인한 통증을 조절하기 위하여 포유동물에 급성투여할 경우 유용하다. 또한 일반식(1) 화합물은 류마치스성 관절염으로 인한 염증 및 골관절염 및 다른 골격근 장애와 관련된 통증과 같은 만성질환을 개선시키기 위하여 포유동물에 만성투여할 경우에도 유용하다.

일반식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 진통제 또는 항염제로 사용할 경우에는, 포유동물에 단독으로 또는 바람직하게는, 표준 약제학적 실시예에 따라 약제학적으로 허용되는 담체 또는 약제학적 조성물 중의 희석제와 혼합하여 투여할 수 있다. 그 화합물은 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구 투여에는 정맥주사, 근육주사, 복강내주사, 피하주사 및 국소 투여가 포함된다.

일반식(1)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 함유하는 약제학적 조성물에 있어서는, 활성성분에 대한 담체의 중량비가 통상적으로 1 : 4 내지 4 : 1, 바람직하게는 1 : 2 내지 2 : 1의 범위이다. 그러나, 어떤 특정 경우에는, 그 비는 활성성분의 용해도, 용량, 투여경로와 같은 인자에 따라 선택된다.

본 발명의 일반식(1) 화합물을 경구용으로 사용할 경우, 화합물은 정제 또는 캡셀제, 또는 수용액 또는 현탁제의 형태로 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우에, 통상 사용되는 담체에는 락토즈 및 옥수수 전분이 포함되고, 마그네슘 스테아레이트와 같은 활제가 통상적으로 첨가된다. 경구용 캡셀제의 경우에, 유용한 희석제는 락토즈 및 건조된 옥수수 전분이다. 수성 현탁액이 경구용으로 쓰일

경우에는, 활성성분을 유화제 및 현탁화제와 혼합한다. 경우에 따라, 감미제 및 또는 방향제를 첨가할 수 있다. 근육주사, 복강주사, 피하주사 및 정맥주사로 이용할 경우에는, 활성성분의 멸균용액을 제조하고, 용액의 pH를 적절히 맞추고, 완충상태로 만든다. 정맥주사로 사용하기 위해서는, 용질의 총 농도는 등장 제제가 되도록 조절해야 한다.

일반식(1)의 화합물 또는 그의 염이 인체에 사용될 경우에는, 1일 용량은 의사처방에 따라 결정한다. 또한, 용량은 환자의 증상의 심각도 및 투여할 특정화합물의 효능뿐 아니라 개개 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라진다. 그러나, 급성투여로 통증을 감소시키고자 할 때 대부분의 경우에 유효한 진통반응을 유도하는 용량은 0.1 내지 1.0g이다(예 : 4 내지 6시간마다). 만성투여로 염증 및 통증을 치료하고자 할 때, 유효한 용량은 1일 0.5 내지 3.0g, 바람직하게는 1일 0.5 내지 1.5g이며 한번에 또는 분복시킨다. 한편 어떤 경우에는 이들 제한범위를 벗어난 용량을 사용해야 할 때도 있다.

다음 실시예 및 제조예는 단지 본 발명을 추가로 설명하기 위한 것이다.

#### [실시예 1]

##### N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드

25ml의 톨루엔 중의 909mg(4.0mmole)의 3-(2-푸로일)-2-옥스인돌 및 706mg(4.8mmole)의 벤조일이소시아네이트의 혼합물을 환류온도로 가열하고 이어서 그것을 환류온도에서 7시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온에서 철야 정치시키고 이어서 생성되는 침전물을 여과하여 제거하고, 1.3g의 조생성물을 얻는다. 이 조생성물을 약 30ml의 아세트산으로 재결정화하여, 융점 184°C(분해)인 920mg의 표제 화합물을 수득한다.

분 석 :  $C_{21}H_{14}O_5N_2$

계산치 : C, 67.37 H, 3.77 N, 7.49%

실측치 : C, 66.90 H, 4.02 N, 7.38%

#### [실시예 2]

##### N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드

30ml의 N,N-디메틸포름아마이드에, 교반하면서, 2.8g(100mmole)의 N-벤조일-2-옥스인돌-1-카복사마이드를 가하고, 이어서 2.9g(24mmole)의 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘을 가한다. 그 혼합물을 빙욕중에서 냉각시킨 후에, 교반하면서, 10ml의 N,N-디메틸포름아마이드 중의 1.6g(12mmole)의 2-푸로일클로라이드 용액을, 10분에 걸쳐, 적가한다. 교반을 30분간 계속한 다음 그 반응 혼합물을 250ml의 물 및 8.5ml의 3N 염산으로부터 제조된 혼합물에 붓는다. 생성되는 혼합물을 빙-욕 중에서 냉각시키고 여과하여 고체를 얻는다. 그 고체를 약 75ml의 아세트산으로 재결정화하여 융점이 190°C인 2.94g의 표제 화합물을 황갈색 결정으로서 수득한다.

표제 화합물의 UV 스펙트럼은 다음과 같은 흡광도를 나타낸다.

용 매	파 장 (나노미터)	흡광도
$CH_3OH$	245	6,920
	375	2,530
$CH_3OH + 1\%의$	249	7,200
0.1N NaOH	372	2,710
$CH_3OH + 1\%의$	241	9,070
0.1N HCl		

#### [실시예 3]

##### N-벤조일-3-아세틸-2-옥스인돌-1-카복사마이드

5ml의 N,N-디메틸포름아마이드 중의 841mg(3.0mmole)의 N-벤조일-2-옥스인돌-1-카복사마이드의 교반 슬러리에 806mg(6.6mmole)의 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘을 가한다. 수분동안 교반을 계속하고, 이어서 그 슬러리를 빙욕 중에서 냉각시킨 후 2ml의 N,N-디메틸포름아마이드 중의 337mg(3.3mmole)의 아세트산 무수물의 용액을 적가한다. 교반을 1시간 동안 계속하고, 이어서 그 반응혼합물을 65 내지 70ml의 빙수 및 2.2ml의 3N 염산의 혼합물에 붓는다. 침전되는 고체를 여과로 회수한다. 그것을 에탄올로 재결정화하여 융점이 198°C인 385mg의 표제 화합물을 황갈색 결정으로 수득한다.

분 석 :  $C_{18}H_{14}O_4N_2$

계산치 : C, 67.07 ; H, 4.38 ; N, 8.69%

실측치 : C, 66.78 ; H, 4.65 ; N, 8.62%



## [실시예 4]

## N-벤조일-3-(2-테노일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드

5ml의 디메틸 설펍사이드 중의 486mg(2.0mmole)의 3-(2-테노일)-2-옥스인돌 및 445mg(4.4mmole)의 트리에틸아민의 교반 용액에 324mg(2.2mmole)의 벤조일 이소시아네이트를 가한다. 교반을 1시간 동안 계속하고, 이어서 그 혼합물을 50ml의 물 및 1.7ml의 3N 염산의 혼합물에 붓는다. 생성혼합물을 빙욕 중에서 냉각시키고 여과하여 고체를 회수한다. 그 고체를 약 30ml의 2 : 1 에탄올 : 물로 재결정화하여 융점이 165 내지 166°C(분해)인 190mg의 표제 화합물을 플루피(fluffy)한, 노랑색 결정으로서 수득한다.

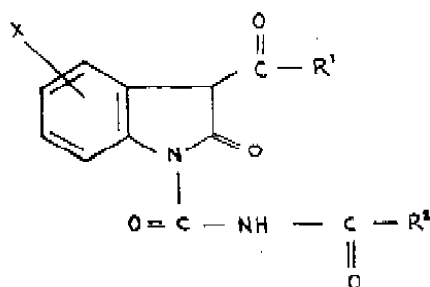
분 석 :  $C_{21}H_{14}O_4N_2S$

계산치 : C, 64.60 ; H, 3.61 ; N, 7.18%

실측치 : C, 64.53 ; H, 3.75 ; N, 7.10%

## [실시예 5]

적절한 N-치환된-2-옥스인돌-1-카복사마이드를 일반식 R<sup>1</sup>-CO-Cl의 산 염화물과 반응시키고, 그 후에 실시예 2의 공정에 따라, 다음 화합물을 수득한다 ;



분석

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	용점 (°C) <sup>1</sup>	계산치			실측치		
				C	H	N	C	H	N
H	2-티에닐	페닐	165-166	64.60	3.61	7.18	64.53	3.75	7.10
H	(2-티에닐)-메틸	페닐	188-190	65.33	3.99	6.93	65.39	3.93	6.96
5-Cl	2-푸릴	페닐	206-208	61.70	3.20	6.85	61.54	3.21	6.71
5-Cl	2-티에닐	페닐	190-192	59.37	3.08	6.59	59.12	3.32	6.59
5-Cl	(2-티에닐)-메틸	페닐	213-214	60.21	3.44	6.30	60.35	3.62	6.37
H	2-푸릴	사이클로-헥실	178.5	66.30	5.30	7.37	66.09	5.24	7.22
H	2-티에닐	사이클로-헥실	143.5-144.5	63.62	5.09	7.07	63.45	5.27	7.11
H	(2-티에닐)-메틸	사이클로-헥실	175.5-176.5	64.37	5.40	6.83	64.60	5.49	6.74
5-Cl	2-푸릴	사이클로-헥실	185-186	60.80	4.62	6.75	60.59	4.88	6.77
5-Cl	2-티에닐	사이클로-헥실	167	58.54	4.44	6.50	58.41	4.60	6.52
5-Cl	(2-티에닐)-메틸	사이클로-헥실	181-183	59.39	4.76	6.30	58.97	5.03	6.23
H	2-푸릴	t-부틸	201.5	64.40	5.12	7.91	64.24	5.11	7.97
H	2-티에닐	t-부틸	177.5	61.60	4.90	7.56	61.72	4.95	7.60
H	(2-티에닐)-메틸	t-부틸	192 <sup>2</sup>	62.48	5.24	7.29	62.59	5.29	7.48
5-Cl	2-푸릴	t-부틸	191	58.69	4.41	7.21	58.56	4.45	7.05
5-Cl	2-티에닐	t-부틸	200.5	56.36	4.23	6.92	56.55	4.19	7.05
5-Cl	(2-티에닐)-메틸	t-부틸	155	57.34	4.57	6.69	57.28	4.58	6.55
H	2-푸릴	이소프로필	191.5	63.52	4.74	8.23	63.30	4.73	8.23
H	2-티에닐	이소프로필	153.5-154.5	60.66	4.53	7.85	60.91	4.76	7.98
H	(2-티에닐)-메틸	이소프로필	156-157 <sup>2</sup>	61.60	4.90	7.55	61.59	5.01	7.56
5-Cl	2-푸릴	이소프로필	176-177	57.69	4.03	7.47	57.68	4.08	7.37
5-Cl	2-티에닐	이소프로필	165-166 <sup>2,3</sup>	55.32	3.87	7.17	55.19	3.89	7.14
5-Cl	(2-티에닐)-메틸	이소프로필	168-169 <sup>3</sup>	56.37	4.23	6.92	56.17	4.41	6.97

<sup>1</sup> 모든 화합물은 아세트산으로 재결정화 되었으며 특별히 언급하지 않는 한 분해되어 녹는다.

<sup>2</sup> 아세트 니트릴로 재결정화된다.

<sup>3</sup> 분해되지 않고 녹는다.

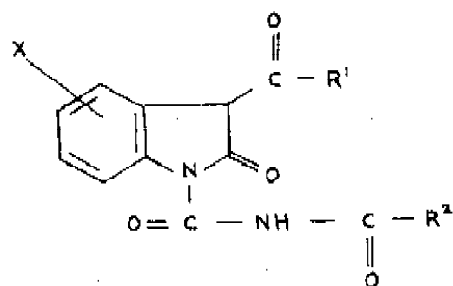
[실시예 6]

실시예 1의 방법을 이용하여 3-(2-테노일)-2-옥스인돌을 벤조일 이소시아네이트와 반응시킴으로써 N-벤조일-3-(2-테노일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드를 수득한다.

실시예 1의 방법을 이용하여 3-(2-[2-티에닐]-아세틸)-2-옥스인돌을 벤조일 이소시아네이트와 반응시킴으로써 N-벤조일-3-(2-[2-티에닐]-아세틸)-2-옥스인돌-1-카복사마이드를 수득한다.

[실시예 7]

실시예 1(방법 A), 실시예 2 또는 3(방법 B), 또는 실시예 4(방법 C)의 방법에 따라 다음 화합물을 수득한다.



X	R¹	R²	제조방법	용점 (°C)
H	메틸	페닐	A, B	198-200d
H	이소프로필	페닐	B	165d
H	사이클로헥실	페닐	B	181d
5-Cl	메틸	페닐	B	215-217d
5-Cl	이소프로필	페닐	B	185.5-187.5d
5-Cl	사이클로헥실	페닐	B	192-194d
H	제옥시에틸	페닐	A	202d
H	3-푸릴	페닐	C	187d
5-Cl	사이클로프로필	페닐	B	213-215d
H	사이클로프로필	페닐	B	173d
H	이소프로필	페닐	B	165d
H	1-페닐에틸	페닐	B	173d
5-Cl	벤질	페닐	B	239-240d
5-CH₃	2-푸릴	페닐	B	204-205d
H	(3-티에닐)-메틸	페닐	B	195-197d
6-Cl	2-티에닐	페닐	B	192-193d
6-F	2-푸릴	페닐	B	189-190
6-F	2-티에닐	페닐	B	190-194
5-Cl	5-에틸-2-푸릴	페닐	B	202-203.5d
H	5-에틸-2-푸릴	페닐	B	174-175
5-F	2-푸릴	페닐	B	172d
5-F	(2-티에닐)-메틸	페닐	B	189d

6-Cl	2-푸릴	페닐	B	199-200
5-F	(2-티에닐)-메틸	페닐	B	167d
6-Cl	(2-티에닐)-메틸	페닐	B	199-200d
H	2-티에닐	4-플루오로-페닐	C	163.5-164.5d
H	2-푸릴	4-플루오로-페닐	C	164.5d
H	티엔	4-플루오로-페닐	A	205-207d
H	티엔	4-플루오로-페닐	A	207-209d
H	사이클로-프로필	4-플루오로-페닐	B	167.5d
H	(2-티에닐)-메틸	4-플루오로-페닐	A	216-217d
5-CH <sub>3</sub>	2-티에닐	4-플루오로-페닐	B	178-179d
5-Cl	2-푸릴	4-플루오로-페닐	B	197-199d
5-CH <sub>3</sub>	2-푸릴	4-플루오로-페닐	B	179-181d
5-Cl	2-티에닐	4-플루오로-페닐	B	191.5-192.5d
H	(2-티에닐)-메틸	4-메톡시-페닐	A	197-198d
H	2-티에닐	4-메톡시-페닐	B	173d
H	2-푸릴	4-메톡시-페닐	B	146d
H	사이클로-프로필	4-메톡시-페닐	B	193d
H	이소프로필	4-메톡시-페닐	B	125d
H	2-푸릴	4-메트로-페닐	B	180-181d
H	2-티에닐	4-메트로-페닐	B	170-171d
H	이소프로필	4-메트로-페닐	B	164-165d
H	프로필	4-메트로-페닐	H	184-185d
H	2-티에닐	2-메틸-페닐	B	173.5d
H	2-부틸	2-메틸-페닐	B	167-168d
H	(2-티에닐)-메틸	2-메틸-페닐	B	179.5d
H	사이클로프로필	사이클로헥실	B	153-154d
H	메틸	사이클로헥실	B	167-168d
H	1-페닐에틸	사이클로헥실	B	191d
H	5-메틸-2-푸릴	사이클로헥실	B	163-165d
5-Cl	5-메틸-2-푸릴	사이클로헥실	B	197.5d
5-Cl	메틸	사이클로헥실	B	214.5d
5-Cl	프로필	사이클로헥실	B	162-163d
5-Cl	이소프로필	사이클로헥실	B	205-206d
5-CH <sub>3</sub>	2-푸릴	사이클로헥실	B	170-171
5-CH <sub>3</sub>	2-티에닐	사이클로헥실	B	153-154.5d
H	5-에틸-2-푸릴	사이클로헥실	B	146-147
5-CH <sub>3</sub>	5-에틸-2-푸릴	사이클로헥실	B	190-191
5-CH <sub>3</sub>	(2-티에닐)-메틸	사이클로헥실	B	158-159

5-Cl	5-에틸-2-푸릴	사이클로헥실	B	210-211d
6-Cl	2-푸릴	사이클로헥실	B	183-184
5-F	2-푸릴	사이클로헥실	B	186.5-187.5d
5-F	2-티에닐	사이클로헥실	B	145.5-146.5d
5-F	(2-티에닐)-메틸	사이클로헥실	B	164-165
6-Cl	2-티에닐	사이클로헥실	B	172-173
6-Cl	(2-티에닐)-메틸	사이클로헥실	B	173-175d
4-Cl	2-티에닐	사이클로헥실	B	189-190
4-Cl	(2-티에닐)-메틸	사이클로헥실	B	172-173
4-Cl	메틸	사이클로헥실	B	131-132
5-CF <sub>3</sub>	2-푸릴	사이클로헥실	B	194-195d
5-CF <sub>3</sub>	2-티에닐	사이클로헥실	B	171-172d
6-F	2-푸릴	사이클로헥실	B	164-166
6-F	2-티에닐	사이클로헥실	B	
5-CH <sub>3</sub>	2-티에닐	t-부틸	B	189.5d
5-CH <sub>3</sub>	메틸	t-부틸	B	194d
5-Cl	메틸	t-부틸	B	211.5d
5-CH <sub>3</sub>	5-에틸-2-푸릴	t-부틸	B	214-215
5-Cl	5-에틸-2-푸릴	t-부틸	B	224-226
5-F	2-푸릴	t-부틸	B	212.5d
5-F	2-티에닐	t-부틸	B	183.5d
5-F	(2-티에닐)-메틸	t-부틸	B	161d
6-Cl	2-티에닐	t-부틸	B	191-192
5-CH <sub>3</sub>	2-티에닐	이소프로필	B	146-147d
5-CH <sub>3</sub>	2-푸릴	이소프로필	B	166-167d
5-CH <sub>3</sub>	펜옥시메틸	이소프로필	B	184-186
5-Cl	펜옥시메틸	이소프로필	B	186-188d
5-Cl	벤질	이소프로필	B	184-185
5-Cl	사이클로헥실	이소프로필	B	206-208d
5-CH <sub>3</sub>	5-에틸-2-푸릴	이소프로필	B	194d
5-CH <sub>3</sub>	메틸	이소프로필	B	153-159
5-Cl	5-에틸-2-푸릴	이소프로필	B	193.5-199.5
5-Cl	메틸	이소프로필	B	215-216
H	메틸	이소프로필	B	170-172
H	사이클로헥실	이소프로필	B	188-189
H	벤질	이소프로필	B	145-146
H	펜옥시메틸	이소프로필	B	157-158
5-Cl	5-에틸-2-푸릴	이소프로필	B	209-211d
5-Cl	이소프로필	이소프로필	B	142-143
6-Cl	2-푸릴	이소프로필	B	184-185d
6-Cl	2-티에닐	이소프로필	B	174.5-175
6-Cl	(2-티에닐)-메틸	이소프로필	B	157-158d
H	2-티에닐	펜옥시메틸	B	161-162
5-Cl	2-티에닐	펜옥시메틸	B	182-183
H	2-푸릴	펜옥시메틸	B	173-175d
H	(2-티에닐)-메틸	펜옥시메틸	B	193-194
5-Cl	2-푸릴	펜옥시메틸	B	194-195.5

<sup>1</sup>A는 실시예 1에 따라 제조된 화합물을 나타내고 :

B는 실시예 2 또는 3에 따라 제조된 화합물을 나타내며 :

C는 실시예 4에 따라 제조된 화합물을 나타낸다.

<sup>2</sup>d는 화합물이 분해되면서 녹는 것을 나타낸다.

[실시예 8]

N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드의 에탄올아민염

10ml 메탄올 중의 562mg(1.5mmole)의 N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드의 슬러리에 101mg(1.65mmole)의 에탄올아민을 가한다. 생성혼합물을 비점으로 수분간 가열하고 이어서 냉각시킨다. 침전되는 고체를 여과로 회수하여 융점이 165 내지 166℃인 524mg의 표제염을 수득한다. 수율 : 80%

분 석 :  $C_{23}H_{21}O_6N_3$

계산치 : C, 63.44 ; H, 4.86 ; N, 9.65%

실측치 : C, 63.27 ; H, 4.95 ; N, 9.5%

[실시예 9]

실시예 8의 공정에서 에탄올아민을 디에탄올아민으로 치환함으로써 N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드의 디에탄올아민 염을 수득한다. 생성물은 157 내지 158℃에서 녹는다. 수율 : 74%

분 석 :  $C_{25}H_{25}O_7N_3$

계산치 : C, 62.62 ; H, 5.26 ; N, 8.76%

실측치 : C, 62.53 ; H, 5.31 ; N, 8.74%

[실시예 10]

실시예 8의 공정에서 에탄올아민을 트리에탄올아민으로 치환함으로써 N-벤조일-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌-1-카복사마이드의 트리에탄올아민 염을 수득한다. 생성물은 154 내지 155℃에서 녹는다. 수율 : 60%

분 석 :  $C_{27}H_{29}O_8N_3$

계산치 : C, 61.94 ; H, 5.58 ; N, 8.03%

실측치 : C, 61.84 ; H, 5.61 ; N, 7.99%

[실시예 11]

N-벤조일-2-옥스인돌-1-카복사마이드

7ml의 톨루엔 중의 399mg(3.0mmole)의 2-옥스인돌의 교반 슬러리에 485mg(3.3mmole)의 벤조일 이소시아네이트를 가한다. 이 혼합물을 환류하에서 2.2시간 동안 가열하고 이어서 실온으로 냉각시킨다. 여과하여 고체를 회수하고 이 고체를 약 100ml의 뜨거운 아세토니트릴 중에 용해시킨다. 활성탄소를 사용하여 아세토니트릴 용액을 탈색시키고 이어서 냉각시킨 다음 여과하여 침전물을 회수한다. 이 침전물을 아세토니트릴로 재결정화하여 융점이 183.5내지 184.5℃인 131mg의 표제 화합물을 수득한다.

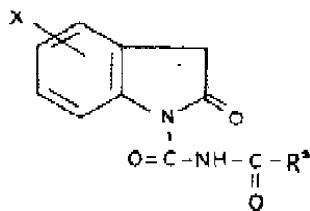
분 석 :  $C_{16}H_{12}O_3N_2$

계산치 : C, 68.56 ; H, 4.32 ; N, 9.99%

실측치 : C, 68.37 ; H, 4.58 ; N, 10.16%

[실시예 12]

적절한 2-옥스인돌을 아실 이소시아네이트와 반응시키고, 그 후에 실시예 11의 공정에 따라, 다음 화합물을 수득한다.



X	R <sup>2</sup>	용 점 (°C)	수 수 (%)
5-Cl	페닐	193-195	43
5-CH <sub>3</sub>	페닐	202-203	68
6-Cl	페닐	206-207	59
6-F	페닐	174-175.5	
5-F	페닐	187d	37
H	4-플루오로페닐	177-178d	21
5-CH <sub>3</sub>	4-플루오로페닐	209-211d	78
5-Cl	4-클로로페닐	198-199d	59
H	4-메톡시페닐	180d	72
H	4-클로로페닐	186.5-187.5d	53
H	2-메틸페닐	166.5-167.5	59
H	사이클로헥실	144.5-145.5	62
5-Cl	사이클로헥실	172-174	63
5-CH <sub>3</sub>	사이클로헥실	140-141.5	68
6-Cl	사이클로헥실	181-182	56
5-F	사이클로헥실	163.5-164.5	63
4-Cl	사이클로헥실	173-174	69
5-CF <sub>3</sub>	사이클로헥실	177.5-178.5d	40
6-F	사이클로헥실	203-206	43
H	t-부틸	151-152	35
5-CH <sub>3</sub>	t-부틸	202.5d	34
5-Cl	t-부틸	176.5-177.5d	43
5-F	t-부틸	161.5-162.5d	31
6-Cl	t-부틸	146-147	42
H	이소프로필	114-115	23
5-CH <sub>3</sub>	이소프로필	169-171	38
5-Cl	이소프로필	164-165	77
6-Cl	이소프로필	128-129	69
H	펜옥시메틸	187-188	78
5-Cl	펜옥시메틸	218-219	51

<sup>1</sup>여기에서 글자 "d"는 물질이 분해되어 녹는 것을 나타낸다.

[제조예 1]

### 3-(2-푸로일)-2-옥스인돌

150ml 에탄올 중의 5.5g(0.24몰)의 나트륨 교반용액에 13.3g(0.10몰)의 2-옥스인돌을 실온에서 가한다. 생성슬러리를 빙옥 온도에서 냉각시키고, 이어서 15.7g(0.12몰)의 2-푸로일 클로라이드를 10 내지 15분간 적가한다. 이 빙옥을 제거하고 100ml의 에탄올을 더 가한 다음 반응혼합물을 환류하에서 7시간 가열한다. 이 반응혼합물을 철야정치시키고 이어서 고체를 여과 회수한다. 그 고체를 400ml의 물에 가하고 농염산을 사용하여 생성혼합물을 산성화한다. 그 혼합물을 얼음으로 냉각시키고 여과하여 고체를 모은다. 이 고체잔사를 150ml의 아세트산으로 재결정화하여, 융점이 209 내지 210°C(분해)인 8.3g의 노랑색 결정을 수득한다.

분 석 : C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N

계산치 : C, 68.72 ; H, 3.99 ; N, 6.17%

실측치 : C, 68.25 ; H, 4.05 ; N, 6.20%

## [제조예 2]

제조예 1의 방법을 이용하여, 2-옥스인돌을 적절한 산 염화물과 반응시켜, 다음 생성물을 수득한다 ;

3-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 189 내지 190℃, 17%수율 ;

3-(2-[2-티에닐]아세틸)-2-옥스인돌, 융점 191 내지 192.5℃, 38%수율 ;

3-(2-펜옥시아세틸)-2-옥스인돌, 융점 135 내지 136℃, 42%수율 ; 및

5-클로로-3-(2-[2-티에닐]아세틸)-2-옥스인돌, 융점 228 내지 230℃, 22%수율 ;

## [제조예 3]

3-(3-푸로일)-2-옥스인돌

200ml 에탄올 중의 2.8g(0.12몰)의 나트륨 교반용액에 13.3g(0.10몰)의 2-옥스인돌을 가하고, 이어서 16.8g의 에틸 3-푸로에이트를 가한다. 그 혼합물을 환류하에서 47시간 동안 가열하고, 냉각시킨 다음 진공하에서 증발건조시켜 용매를 제거한다. 잔사를 200ml의 에테르하에서 연마하고, 여과하여 고체를 제거한다. 여액을 진공하에서 증발시키고, 잔사를 디이소프로필 에테르하에서 연마한 다음 여과하여 회수한다. 이 고체를 250ml의 물에 현탁시키고, 이어서 농염산으로 산성화한다. 이 혼합물을 교반하여 고체를 수득하고, 여과로 회수한다. 이 고체를 아세트산 및 아세토니트릴로 차례로 재결정하여 융점이 185 내지 186℃인 705mg의 표제 화합물을 수득한다.

분 석 :  $C_{13}H_9O_3N$

계산치 : C, 68.72 ; H, 3.99 ; N, 6.17%

실측치 : C, 68.72 ; H, 4.14 ; N, 6.14%

## [제조예 3A]

적절한 2-옥스인돌을 카르복실산의 에틸 에스테르와 반응시키고, 그 후에 제조예 3의 공정에 따라 다음 화합물을 수득한다 :

5-클로로-3-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 190.0 내지 192℃, 36% 수율 ;

5-클로로-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌, 융점 234 내지 235℃, 54% 수율 ;

5-클로로-3-(2-페닐아세틸)-2-옥스인돌, 융점 241 내지 243℃, 61% 수율 ;

5-플루오로-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌, 융점 222 내지 224℃, 51% 수율 ;

5-플루오로-3-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 200 내지 203℃, 26% 수율 ;

6-플루오로-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌, 융점 239 내지 242℃, 26% 수율 ;

6-클로로-5-플루오로-3-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 212 내지 215℃, 20% 수율 .

## [제조예 4]

5-클로로-2-옥스인돌

930ml 에탄올 중의 100g(0.55몰)의 5-클로로이사틴의 교반 슬러리에 40ml(0.826몰)의 하이드라진 수화물을 가하여 붉은 용액으로 만든다. 이 용액을 환류하에 3.5시간 동안 가열하면, 이때 침전이 일어난다. 이 반응혼합물을 철야교반하고, 이어서 여과로 침전물을 회수하여 5-클로로-3-하이드로조노-2-옥스인돌을 노랑색 고체로서 수득하고 이 고체를 진공하에서 건조시킨다. 건조된 고체의 중량은 105.4g이다.

이어서 건조된 고체를 900ml의 무수에탄올 중의 125.1g의 나트륨 메톡사이드 용액에 10분에 걸쳐 분할하여 가한다. 생성용액을 환류하에서 10분간 가열하고 이어서 진공하에 농축하여 점착성 고체를 얻는다. 이 점착성 고체를 400ml의 물에 용해시키고 얻어지는 수성용액을 활성탄으로 탈색시킨 후 얼음조각을 함유하는 1ℓ의 물 및 180ml의 농염산의 혼합에 붓는다. 황갈색 고체가 침전되며 이 고체를 여과로 모아서 물로 완전히 세척한다. 그 고체를 건조시키고 이어서 디에틸 에테르로 세척한다. 마지막으로 에탄올로 재결정화하여 융점이 193 내지 195℃(분해)인 48.9g의 표제 화합물을 수득한다.

유사한 방법으로, 5-메틸이사틴을 하이드라진수화물로 처리하고 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드로 처리함으로써 5-메틸-2-옥스인돌로 전환시킨다. 생성물은 173 내지 174℃에서 녹는다.

## [제조예 5]

4,5-디메틸-2-옥스인돌 및 5,6-디메틸-2-옥스인돌

"유기 합성(Organic Syntheses)" 컬렉티브 볼륨 I (Collective Volume), P327에 기술된 방법을 이용하여, 3,4-디메틸 아닐린을 클로랄 수화물 및 하이드록실아민과 반응시켜서 3,4-디메틸-이소니트로소아세트아닐리드로 전환시킨다. 베이커 등의 방법(참조, Baker et al., Journal of Organic Chemistry, 17, 149(1952))에 따라 3,4-디메틸-이소니트로소아세트아닐리드를 황산으로 폐환시켜 4,5-디메틸이사틴(융점 225 내지 226℃) 및 5,6-디메틸이사틴(융점 217 내지 218℃)을 수득한다.

4,5-디메틸이사틴을 제조예 4의 공정에 따라 하이드라진 수화물 및 이어서 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드로 처리하여 4,5-디메틸-2-옥스인돌 (융점 245.5 내지 247.5℃)로 전환시킨다.

마찬가지 방법으로, 실시예 4의 공정에 따라 5,6-디메틸이사틴을 하이드라진 수화물로 처리하고, 이어서 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드로 처리하여, 융점이 196.5 내지 198℃ 5,6-디메틸-2-옥스인돌로 전환시킨다.

#### [제조예 6]

##### 4-클로로-2-옥스인돌 및 6-클로로-2-옥스인돌

###### A. 3-클로로-이소니트로소아세트아닐리드

2l 물 중의 113.23g(0.686몰)의 클로랄 수화물의 교반용액에 419g(2.9몰)의 황산나트륨을 가하고, 이어서 89.25g(0.70몰)의 3-클로로아닐린, 62ml의 농염산 및 500ml의 물로부터 얻어지는 용액을 가한다. 두터운 침전이 형성된다. 이어서 이 반응혼합물에 500ml 물 중의 155g(2.2몰)의 하이드록실아민 용액을 교반하면서 가한다. 교반을 계속하면서 이 반응혼합물을 서서히 가온하고 약 6시간 동안 60내지 75℃를 유지시키며, 이때 약1l의 물을 가하면 교반을 촉진시킨다. 이어서 반응혼합물을 냉각시키고 여과하여 침전물을 회수한다. 습윤고체를 건조시켜서 136.1g의 3-클로로-이소니트로소아세트아닐리드를 수득한다.

###### B. 4-클로로이사틴 및 6-클로로이사틴

70℃로 예열된 755ml의 농황산에 교반하면서, 반응매질의 온도를 75 내지 85℃로 유지시켜주는 속도로 136g의 3-클로로-이소니트로소아세트아닐리드를 가한다. 모든 고체를 가한 다음에, 이 반응혼합물을 90℃에서 30분 더 가열한다. 이어서 반응혼합물을 냉각시키고, 교반하면서 약 2l의 얼음 위로 서서히 부어준다. 얼음을 더 넣어주어 온도를 실온 이하로 유지시켜야 한다. 붉은-오렌지 침전물이 형성되면 이를 여과로 회수하여 물로 세척하고 탈수시킨다. 생성고체는 2l의 물 중에서 슬러리로 만들고 이어서 약 700ml의 3N 수산화나트륨을 가하여 용액으로 만든다. 이 용액을 여과하고, 이어서 농염산으로 pH를 8로 맞춘다. 이점에서, 80부의 물과 20부의 농염산의 혼합물 120ml를 가한다. 침전되는 고체를 여과로 회수하여, 물로 세척하고 건조시켜서 50g의 조 4-클로로이사틴을 얻는다. 4-클로로이사틴을 회수하고 남은 여액은 농염산으로 산성화하여 pH0로 만들고, 이때 또한 침전이 생성된다. 여과하여 침전물을 회수하고, 물로 세척한 다음 건조시켜서, 43g의 조6-클로로이사틴을 수득한다.

조 4-클로로이사틴을 아세트산으로 재결정화하여 융점이 258내지 259℃인 43.4g의 물질을 수득한다.

조 6-클로로이사틴을 아세트산으로 재결정화하여 융점이 261내지 262℃인 36.2g의 물질을 수득한다.

###### C. 4-클로로-2-옥스인돌

350ml의 에탄올 중의 43.3g의 4-클로로이사틴의 교반 슬러리에 17.3ml의 하이드라진 수화물을 가하고, 이어서 환류하에서 2시간 동안 가열한다. 이 반응혼합물을 냉각시키고, 여과로 침전물을 회수하여, 융점이 235 내지 236℃인 43.5g의 4-클로로-3-하이드라조노-2-옥스인돌을 수득한다.

450ml 무수 에탄올 중의 22g 나트륨의 교반용액에 43.5g의 4-클로로-3-하이드라조노-2-옥스인돌을 여러번 분할하여 가하고, 생성용액을 환류하에서 30분간 가열한다. 이어서 냉각된 용액을 농축하여 검(gum)으로 만들고, 이 검을 400ml의 물에 용해시킨 다음 활성탄을 사용하여 탈색시킨다. 생성용액을 1l의 물 및 45ml의 농염산의 혼합물사에 붓는다. 생성되는 침전물을 여과로 회수하고, 건조 및 에탄올로 재결정화하여, 융점이 216 내지 218℃(분해)인 22.4g의 4-클로로-2-옥스인돌을 수득한다.

###### D. 6-클로로-2-옥스인돌

36.2g의 6-클로로이사틴을 하이드라진 수화물 및 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드로 차례로 반응시키고, 그후에 상기의 C와 같이 수행하여, 융점이 196 내지 198℃인 14.2g의 6-클로로-2-옥스인돌을 수득한다.

#### [제조예 7]

##### 5,6-디플루오로-2-옥스인돌

제조예 6의 파트 A 및 B의 공정과 유사한 방법으로, 3,4,-디플루오로아닐린을 클로랄 수화물 및 하이드록실아민과 반응시키고, 황산으로 폐환시켜서, 5,6-디플루오로이사틴을 얻고, 이 5,6-디플루오로이사틴을, 제조예 4와 유사한 방법으로, 하이드라진 수화물 및 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드와 차례로 반응시켜, 융점이 187 내지 190℃인 표제 화합물을 수득한다.

#### [제조예 8]

##### 5-플루오로-2-옥스인돌

200ml의 디클로로메탄 중의 11.1g(0.1몰) 4-플루오로아닐린의 교반용액에 -60 내지 -65℃에서, 25ml의 디클로로메탄 중의 10.8g(0.1몰) t-부틸하이드로클로라이드의 용액을 적한다. -60 내지 -65℃에서 10분간 교반을 계속하고, 이어서 25ml 디클로로메탄 중의 13.4g(0.1몰)의 메틸 2-(메틸티오)아세테이트 용액을 적가한다. -60℃에서 1시간 동안 교반을 계속하고 이어서 -60 내지 -65℃에서 25ml의 디클로로메탄 중의 11.1g (0.1몰)의 트리메틸아민 용액을 적한다. 냉욕을 제거하고, 반응혼합물의 온도가 실온으로 가온되었을 때, 100ml의 물을 가한다. 상을 분리하여, 유기상을 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 탈수( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 350ml의 디에틸에테르에

용해시키고, 여기에 40ml의 2N 염산을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 철야 교반한다. 상을 분리시키고 에테르상을 물로 세척하고, 이어서 염화나트륨 포화용액으로 세척한다. 탈수된( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 에테르상을 진공하에서 증발시키고 이소프로필 에테르로 연마하여 17g의 오렌지-갈색의 고체를 수득한다. 이 고체를 에탄올로 재결정화하여, 융점이 151.5 내지 152.5℃인 5.58g의 5-플루오로-3-메틸티오-2-옥스



인돌을 수득한다.

분 석 :  $C_9H_6ONFS$

계산치 : C, 54.80 ; H, 4.09 ; N, 7.10%

실측치 : C, 54.74 ; H, 4.11 ; N, 7.11%

상기의 5-플루오로-3-메틸티오-2-옥스인돌(986mg, 5.0밀리몰)의 샘플을 50ml의 절대 에탄올하에서 2 티이스푼의 레이니 니켈에 가하고, 이어서 그 반응혼합물을 환류하에서 2시간 동안 가열한다. 경사 시켜 촉매를 제거한 다음 무수 에탄올로 세척한다. 혼합된 에탄올 용액을 진공하에서 증발시켜서 용 점이 121 내지 134℃인 475mg의 5-플루오로-2-옥스인돌을 수득한다.

유사한 방법으로, 4-트리플루오로메틸아닐린을 t-부틸하이포클로라이트, 에틸 2-(메틸-티오)아세테이트 및 트리에틸아민과 반응시키고 이어서 그 3-티오메틸-5-트리플루오로메틸-2-옥스인돌을 레이니 니켈로 환원시킴으로써, 용점이 189.5 내지 190.5℃인 5-트리플루오로메틸-2-옥스인돌을 수득한다.

[제조예 9]

#### 5-메톡시-2-옥스인돌

개시의 클로르화 공정을 t-부틸 하이포클로라이드 대신 디클로로메탄 중의 염소 가스 용액을 사용하여 수행하는 것을 제외하고는, 제조예 8의 공정과 유사한 방법으로 수행하여 4-메톡시-아닐린으로부터 5-메톡시-2-옥스인돌을 수득한다. 이 표제 화합물은 150.5 내지 151.5℃에서 녹는다.

[제조예 10]

#### 6-클로로-5-플루오로-2-옥스인돌

130ml의 톨루엔에 교반하면서, 24.0g(0.165몰)의 3-클로로-4-플루오로아닐린 및 13.5ml(0.166몰)의 피리딘을 가한다. 생성용액을 약 0℃로 냉각시키고 13.2ml(0.166몰)의 2-클로로아세틸클로라이드를 가한다. 이 반응혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 100ml의 1N 염산 및 100ml의 염화 나트륨 포화용액으로 2회 추출한다. 황산마그네슘을 사용하여 생성 톨루엔 용액을 탈수시키고, 진공 하에서 농축시켜 32.6g(88% 수율)의 N-(2-클로로아세틸)-3-클로로-4-플루오로아닐린을 수득한다.

26.63g 샘플의 N-(2-클로로아세틸)-3-클로로-4-플루오로아닐린을 64g의 무수 염화알루미늄과 완전히 혼합하여, 그 혼합물을 210 내지 230℃에서 8.5시간 동안 가열한다. 그 반응혼합물을 교반하면서, 얼음 및 1N의 염산의 혼합물상에 붓는다. 30분간 교반을 계속하고, 이어서 여과로 고체를 모은다 (22.0g). 그 고체를 1:1 에틸아세테이트-헥산 중에 용해시키고 800g의 실리카겔상에서 크로마토그래 피시킨다. 칼럼을 용출시키고, 분획들을 증발시킴으로써, 11.7g의 N-(2-클로로아세틸)-3-클로로-4-플루오로아닐린 및 3.0g의 6-클로로-5-플루오로-2-옥스인돌을 차례로 수득한다. 6-클로로-5-플루오로-2-옥스인돌을 톨루엔으로 재결정화하여, 용점이 196 내지 206℃인 1.70g(7% 수율)의 표제 화합 물을 수득한다. NMR 분광기로 분석한 결과 생성물에 약간의 4-클로로-5-플루오로-2-옥스인돌이 섞인 것이 발견되었다. 이차 생성물의 중량은 0.8g이었다.

[제조예 11]

#### 6-플루오로-5-메틸-2-옥스인돌

11.62g(57.6밀리몰)의 N-(2-클로로아세틸)-3-플루오로-4-메틸아닐린 및 30.6g(229.5밀리몰)의 무수 염화암모늄의 개시 혼합물을 210 내지 220℃로 가열한다. 4시간 후에, 반응혼합물을 냉각시키고 이 어서 100ml의 1N 염산 및 50ml의 얼음에 가한다. 생성되는 황갈색 고체를 여과로 모아서 수성에탄올 로 재결정화한다. 각각 4.49g, 2.28g 및 1.0g의 3개의 생성물이 얻어진다. 1.0g의 생성물을 무로 더 욱 결정화하여 용점이 168.5 내지 171℃인 280mg의 표제 화합물을 수득한다.

[실시에 12]

#### 6-브로모-2-옥스인돌

9.4g의 나트륨 수소화물 195ml의 디메틸설폭사이드를 가하고, 이어서 22.37ml의 디메틸알로네이트를 적가한다. 첨가가 끝난 후에, 그 혼합물을 100℃로 가열하고 그 온도에서 40분간 유지시킨다. 이 시 점에서, 25g의 1,4-디브로모-2-니트로벤젠을 한꺼번에 가해준다. 반응혼합물을 100℃에서 4시간 놓 아두었다가 1.0l의 염화암모늄 포화용액에 가해준다. 그 생성혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 그 추출물을 염화암모늄 용액, 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척한다. 탈수( $MgSO_4$ )용액을 증발시 킨 후, 잔사를 에틸아세테이트-헥산으로 재결정화하여 22.45g의 디메틸2-(4-브로모-2-니트로페닐)알 로네이트를 수득한다.

150ml의 디메틸설폭사이드 중의 17.4g의 디메틸2-(4-브로모-2-니트로페닐)알로네이트 및 4.6g의 염 화리튬 용액을 100℃에서 오일 욕에 놓는다. 3시간 후에, 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 이어서 500ml의 에틸아세테이트 및 500ml의 염화나트륨 포화용액의 혼합물로 붓는다. 층이 분리되면 수층을 다시 에틸아세테이트로 추출한다. 유기층을 혼합하여 염화나트륨 포화용액으로 세척하고 황산나트륨 을 사용하여 탈수시킨 후, 진공하에서 증발시킨다. 흡착제로서 실리카겔을 사용하고 용출제로는 에 틸아세테이트-헥산 혼합물을 사용하여 그 잔사를 크로마토그래피시킨다. 9.4g의 메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)아세테이트를 수득한다.

75ml의 아세트산 중의 7.4g의 메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)아세테이트 용액에 6.1g의 철 분말을 가한다. 이 반응혼합물을 100℃에서 기름 욕 중에 놓는다. 1시간 후에, 진공하에서 용매를 증발 제 거하고, 잔사를 250ml의 에틸아세테이트 중에 용해시킨다. 그 용액을 여과하고, 염화나트륨 포화용 액으로 세척한 후, 황산나트륨을 사용하여 탈수시키고, 활성탄을 사용하여 탈색시킨 후, 진공하에서

증발시킨다. 융점이 213 내지 214℃인 5.3g의 6-브로모-2-옥스인돌을 백색 결정 고체로서 수득한다.

유사한 방법으로 1,4,5-트리클로로-2-니트로-벤젠으로 출발하여, 융점이 209내지 210℃인 5,6-디클로로-2-옥스인돌을 수득한다.

#### [제조예 13]

##### 6-페닐-2-옥스인돌

3.46g(0.072몰)의 나트륨 수소화물에 50ml의 디메틸설폭사이드를 가하고 이어서 10ml 디메틸설폭사이드 중의 8.2ml(0.072몰) 디메틸말로네이트 용액을 교반하면서 적가한다. 부가가 끝난 후에, 1시간 동안 계속교반하고, 이어서 50ml의 디메틸 설폭사이드 중의 10g(0.036몰)의 4-브로모-3-니트로-디페닐 용액을 가한다. 그 반응혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하고, 냉각시킨 후, 5g의 염화암모늄을 함유하는 빙수의 혼합물로 붓는다. 그 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척한 후 황산마그네슘을 사용하여 탈수시킨다. 진공하에서 증발시켜 오일을 얻고, 이것을 실리카겔 상에서 크로마토그래피시킨 다음 메탄올로 재결정화하여 융점이 82 내지 83℃인 6g의 디메틸 2-(3-니트로-4-디페닐릴)-말로네이트를 수득한다.

상기의 니트로 화합물의 일부를(5g)를 50ml 테트라하이드로푸란 및 10ml 메탄올의 혼합물 중, 약  $5\text{kg}/\text{cm}^2$ 의 압력하에서 백금촉매 상에서 수소로 환원시켜 상응하는 아민을 얻는다. 그 아민을 메탄올 중에서 16시간 동안 환류시키고, 이어서 용매를 증발시키고 메탄올로 재결정화하여 융점이 115 내지 117℃인 1.1g의 에틸6-페닐-2-옥스인돌-1-카복시레이트를 수득한다.

상기의 에틸에스테르(1.0g) 및 100ml의 6N 염산을 환류하에 3시간 동안 가열하고 이어서 실온에서 3일간 정치시킨다. 여과하여 고체를 모으고 건조시켜서, 융점이 175 내지 176℃인 700mg의 6-페닐-2-옥스인돌을 수득한다.

#### [제조예 14]

##### 5-아세틸-2-옥스인돌

95ml의 이황화탄소에 27g(0.202몰)의 염화암모늄을 가하고, 이어서 5ml 이황화탄소 중의 3ml(0.042몰)아세틸클로라이드 용액을 교반하면서 적가한다. 5분간 교반을 계속하고 이어서 4.4g(0.033몰)의 2-옥스인돌을 가한다. 생성혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하고 냉각시킨다. 이황화탄소를 경사시켜 제거하고, 잔사를 물로 연마한 다음 여과하여 회수한다. 건조시킨 후에, 융점이 225 내지 227℃인 3.2g의 표제 화합물을 수득한다.

대체로 상기의 공정에 따라 2-옥스인돌을 염화암모늄의 존재하에서 염화벤조일 및 2-테노일과 차례로 반응시켜, 다음의 화합물을 수득한다.

5-벤조일-2-옥스인돌, 융점 203 내지 205℃( $\text{CH}_3\text{OH}$ 로부터) 및 5-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 211 내지 213℃( $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로부터).

#### [제조예 15]

백케트 등의 방법(참조, Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093(1968))에 따라 5-브로모-2-옥스인돌, 5-니트로-2-옥스인돌 및 5-아미노-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 5-아미노-2-옥스인돌을 표준공정을 이용, 아실화하여 5-알칸아미도-2-옥스인돌 및 5-벤즈아미도-2-옥스인돌을 수득한다.

5-n-부틸아사틴을 제조예 4의 공정에 따라 하이드라진 수화물 및 나트륨 메톡사이드와 차례로 반응시켜 5-n-부틸-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 제조예 6의 파트 A 및 B의 공정에 따라, 4-n-부틸아닐린을 클로랄 수화물로 처리하고 이어서 황산으로 폐환시켜서 5-n-부틸아사틴을 수득할 수 있다.

표준공정으로(아세톤 중의 탄산칼륨 및 요오드화에틸) 3-하이드록시-6-니트로-톨루엔을 3-에톡시-6-니트로톨루엔으로 전환시키고, 이어서 3-메톡시-6-니트로톨루엔을 5-메톡시-2-옥스인돌로 전환시키는 백케트 등의 방법(Tetrahedron, 24, 6093[1968])으로 3-에톡시-6-니트로톨루엔을 5-에톡시-2-옥스인돌로 전환시켜서 5-에톡시-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 동일한 방법을 이용하되, 요오드화 에틸 요오드화 n-부틸로 치환하여, 5-n-부톡시-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

월커(Walker)의 방법(참고, Journal of American Chemical Society, 77, 3844(1955))으로 5,6-디메틸톡시-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

미합중국 특허 제3,882,26호에 기술된 방법에 의해 7-클로로-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

미합중국 특허 제4,006,161호에 기술된 방법에 의해 4-티오메틸-2-옥스인 $\text{d}$ 로 및 6-티오메틸-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 동일한 방법으로, 단 3-메틸티오아닐린을 4-부틸티오아닐린으로 치환하여 5-n-부틸티오-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

맥보이 등(McEvoy et al)의 방법(참조, Journal of Organic Chemical, 38, 3350(1973))에 의해 5,6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 유사한 방법으로 5,6-에틸렌디옥시-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

프로티바 등(Protiva et al)의 방법(참조, Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108(1969)) 및 미합중국 특허 제4,160,032호에 따라 6-플루오로-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

시메트(Simet)의 방법(참조, Journal of Organic Chemical, 28, 3580(1963))에 따라 6-트리플루오로메틸-2-옥스인돌을 제조할 수 있다.

비랜드 등(Wielant et al)의 방법(참조, Chemische Berichte, 96, 253(1963))에 따라 6-메톡시-2-옥

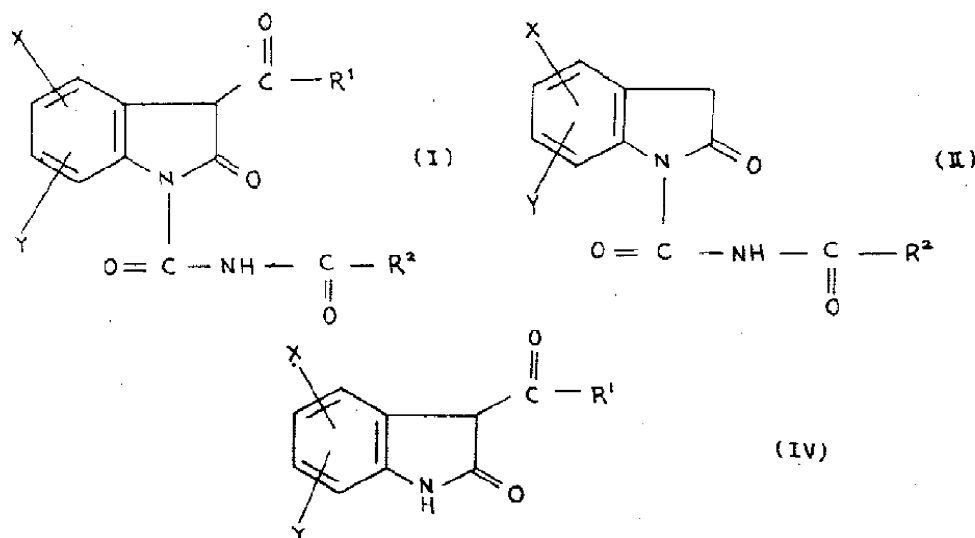
스인돌을 제조할 수 있다.

제조에 4의 공정에 따라 5-사이클로프로필이사틴 및 5-사이클로헥틸이사틴을 각각, 하이드라진 수화물과 반응시키고, 이어서 에탄올 중의 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 5-사이클로프로필-2-옥스인돌 및 5-사이클로헥틸-2-옥스인돌을 제조할 수 있다. 제조에 6의 파트 A 및 B의 공정에 따라, 4-사이클로프로필아닐린 및 4-사이클로헥틸아닐린을 각각 클로랄 수화물 및 하이드록실아민으로 처리하고, 이어서 황산으로 폐환시킴으로써, 5-사이클로프로필이사틴 및 5-사이클로헥틸이사틴을 제조할 수 있다.

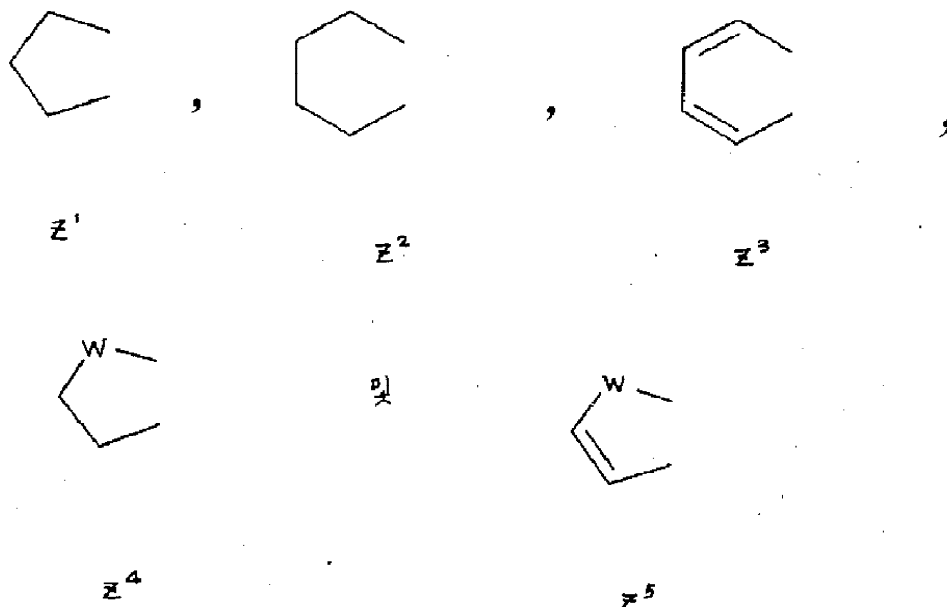
### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

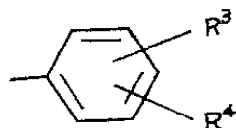
일반식(IV)의 화합물을 불활성 용매 중에서 일반식  $R^2-C(=O)-N=C=O$ 의 아실 이소시아네이트와 반응시키거나, 일반식(II)의 화합물을 불활성 용매 중에서 일반식  $R^1-C(=O)-OH$ 의 카복실산의 활성유도체와 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 2-옥스인돌 화합물 또는 그의 약체학적으로 허용되는 염기염을 제조하는 방법.



상기식에서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 4의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 4의 알칼설포닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2 내지 4의 알카노일, 벤조일, 테노일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도 또는 각 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 N,N-디알킬설파모일이고 : Y는 수소, 플루오로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 또는 트리플루오로메틸이거나 : X 및 Y가 함께 4,5-, 5,6- 또는 6,7-메틸렌디옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6-또는 6,7-에틸렌디옥시 그룹이거나 : X 및 Y가 함께, 인접한 탄소원자에 부착되어 있는 경우에는, 2가 라디칼 Z를 형성하며, Z는



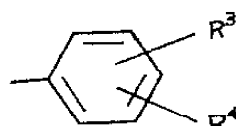
(여기에서 W는 산소 또는 황이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택되며 :  $R^1$ 은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인(치환된 페닐)알킬, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 펜옥시알킬, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 (치환된 펜옥시)알킬, 나프틸 또는  $-(CH_2)_n-Q-R^0$ 이고, 여기에서, 치환된 페닐, (치환된 페닐)알킬 및 (치환된 펜옥시)알킬상의 치환기는 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 3의 아릴, 탄소수 1내지 3의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이며 n은 0,1 또는 2이고, Q는 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 벤조 [b] 푸란 및 벤조 [b] 티오펜으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물로부터 유도된 2가의 라디칼이고,  $R^0$ 는 수소 또는 탄소수 1내지 3의 알킬이며 :  $R^2$ 는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸, 푸릴, 티에닐, 피리딜 또는



(여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이다)이다.

#### 청구항 2

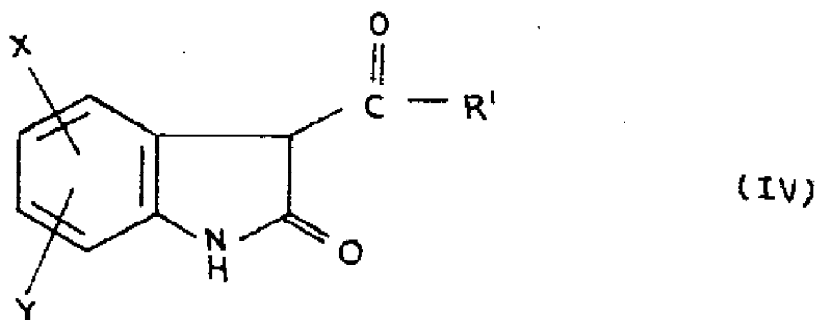
제1항에 있어서, X 및 Y가 각각 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬디오 또는 트리플루오로메틸이거나 : X 및 Y가 함께 4,5-, 5,6-, 또는 6,7-메틸렌옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6- 또는 6,7-메틸렌디옥시그룹이고 :  $R^1$ 이 탄소수 1내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 펜옥시알킬, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 알킬 푸릴, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 알킬티에닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 푸릴알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 티에닐알킬, 나프릴, 벤조 [b] 푸릴 또는 벤조 [b] 티에닐이며 :  $R^2$ 가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸 또는



(여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이다)임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서 일반식(IV)화합물을 불활성 용매 중, 50 내지 150°C 범위의 온도에서 실질적으로 1몰 당량의 일반식  $R^2-C(=O)-N=C=O$ 의 아실이소시아네이트와 반응시킴을 특징으로 하는 방법.



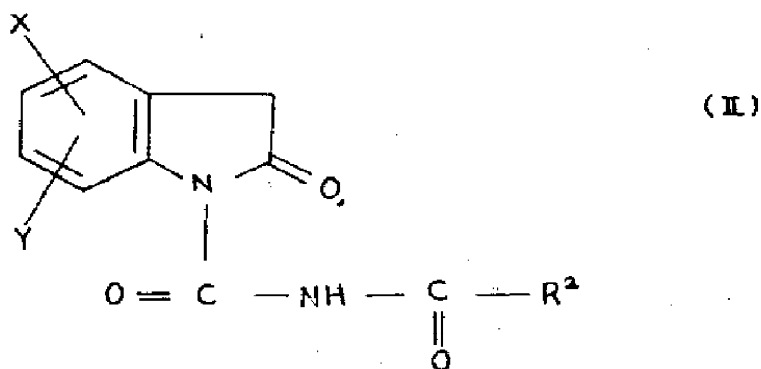
상기식에서 X, Y,  $R^1$  및  $R^2$ 는 제2하에서 정의한 바와 같다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 반응을 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 에테르, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈 및 디메틸설폭사이드로부터 선택되는 용매 중에서 수행시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 일반식(II)의 화합물을 불활성 용매 중에서, 1 내지 4몰 당량의 염기성 시약의 존재하에, -10 내지 25°C 범위의 온도에서, 1몰 당량 또는 약간 과량의 일반식  $R^1-C(=O)-OH$ 의 카복실산의 활성 유도체와 반응시킴을 특징으로 하는 방법.



상기식에서, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제 2항에서 정의한 바와 같다.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 활성유도체가 산염화물이고 반응을 극성, 비양자성 용매 중에서 수행시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 7

제 2 내지 6항 중의 어느 하나에 있어서, Y가 수소이고 X가 수소 또는 5-클로로임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

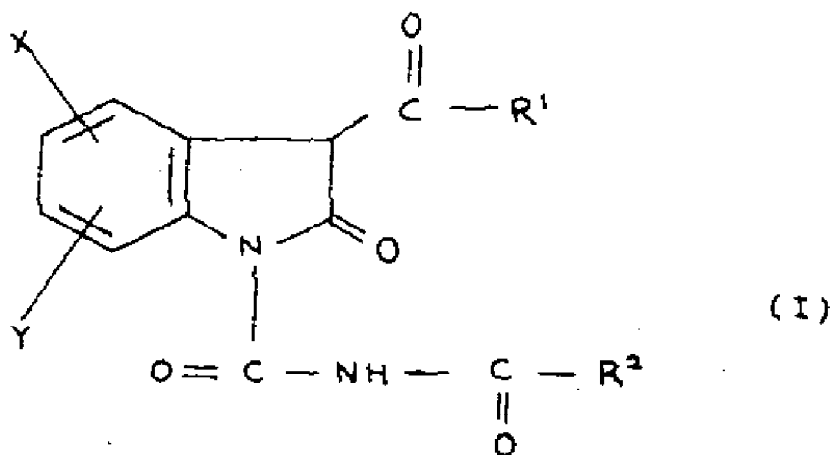
제7항에 있어서, R<sup>1</sup>이 2-푸릴, 2-티에닐 또는 (2-티에닐)메틸임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, X 및 Y가 수소이고, R<sup>1</sup>이 2-푸릴이며 R<sup>2</sup>가 페닐임을 특징으로 하는 방법.

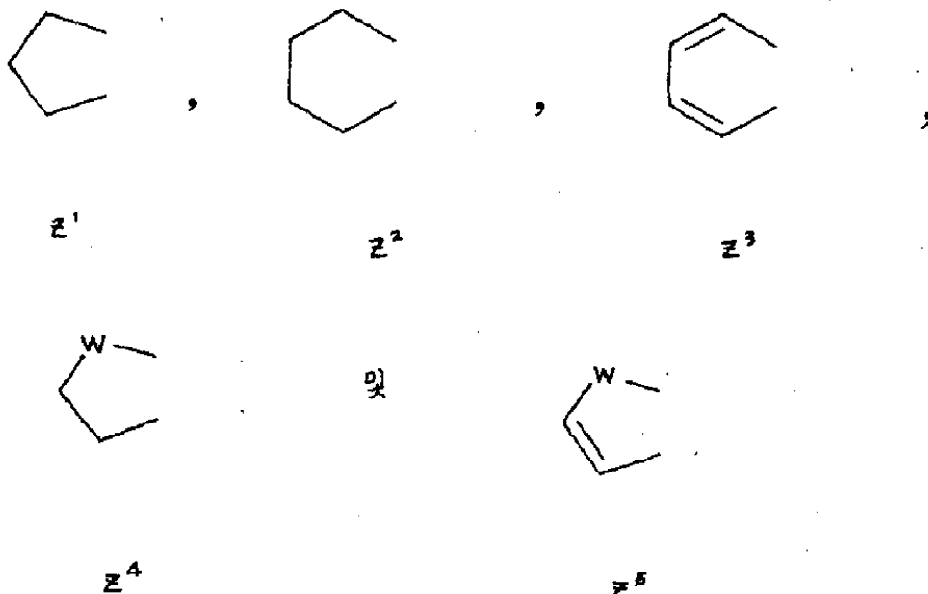
#### 청구항 10

다음 일반식(I)의 2-옥스인돌 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염기염.



상기식에서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 4의 알킬설퍼닐, 탄소수 1 내지 4의 알킬설폰닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2 내지 4의 알카노일, 벤조일, 테노일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도, 또는 각 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 N,N-디알킬설파모일이고 : Y는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 또는 트리플루오로메틸이거나 :

X 및 Y가 함께 4,5-, 5,6- 또는 6,7- 메틸렌디옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6- 또는 6,7- 에틸렌디옥시 그룹이거나 : X 및 Y가 함께, 인접한 탄소원자에 부착되어 있는 경우에는, 2가 라디칼 Z를 형성하며, Z는



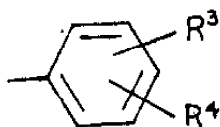
(여기에서 W는 산소 또는 황이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택되며 :  $R^1$ 은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 (치환된 페닐)알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 펜옥시알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인(치환된 펜옥시)알킬, 나프틸 또는  $-(CH_2)_n-Q-R^0$  이고, 여기에서 치환된 페닐, (치환된 페닐)알킬 및 (치환된 펜옥시)알킬상의 치환기는 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 3의 알킬, 탄소수 1 내지 3의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이며  $n$ 은 0,1또는 2이고, Q는 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피리딘, 피리미딘, 피라딘, 벤조 [b] 푸란 및 벤조 [b] 티오펜으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물로부터 유도된 2가의 라디칼이고,  $R^0$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이며 :  $R^2$ 는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸, 푸릴,



티에닐, 피리딜 또는 (여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이다)이다.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, X 및 Y가 각각 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오 또는 트리플루오로메틸이거나 : X 및 Y가 함께 4,5-, 5,6- 또는 6,7-메틸렌디옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6- 또는 6,7-에틸렌디옥시 그룹이고 :  $R^1$ 이 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 펜옥시알킬, 푸릴, 티에닐, 피롤, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 알킬푸릴, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 알킬티에닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 푸릴알킬, 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 티에닐알킬, 나프틸, 벤조 [b] 푸릴 또는 벤조 [b] 티에닐이며 :  $R^2$ 가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸



또는 (여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이다)인 화합물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, Y가 수소인 화합물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, X가 수소인 화합물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,  $R^1$ 이 2-푸릴, 2-티에닐 또는 (2-티에닐)메틸인 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서,  $R^1$ 이 2-푸릴이고,  $R^2$ 가 페닐인 화합물.

**청구항 16**

제12항에 있어서, X가 5-클로로이고,  $R^1$ 이 2-푸릴, 2-티에닐 또는 (2-티에닐)메틸인 화합물.

**청구항 17**

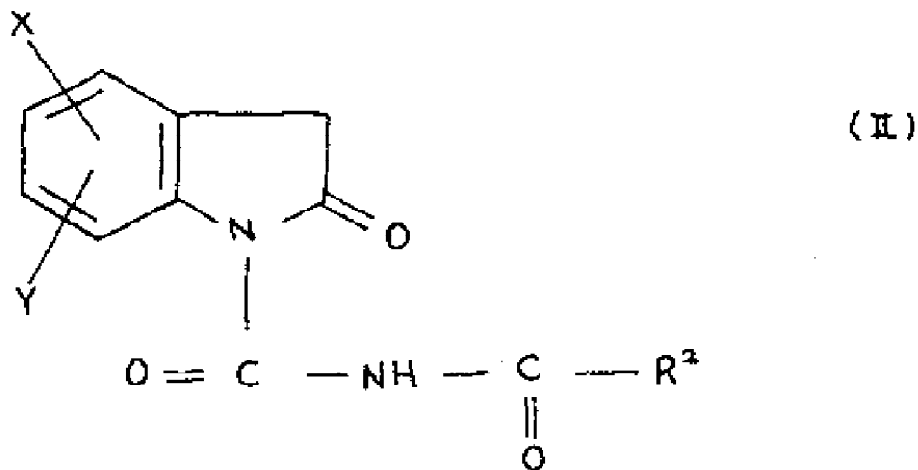
제16항에 있어서,  $R^1$ 이 2-티에닐이고,  $R^2$ 가 사이클로헥실인 화합물.

**청구항 18**

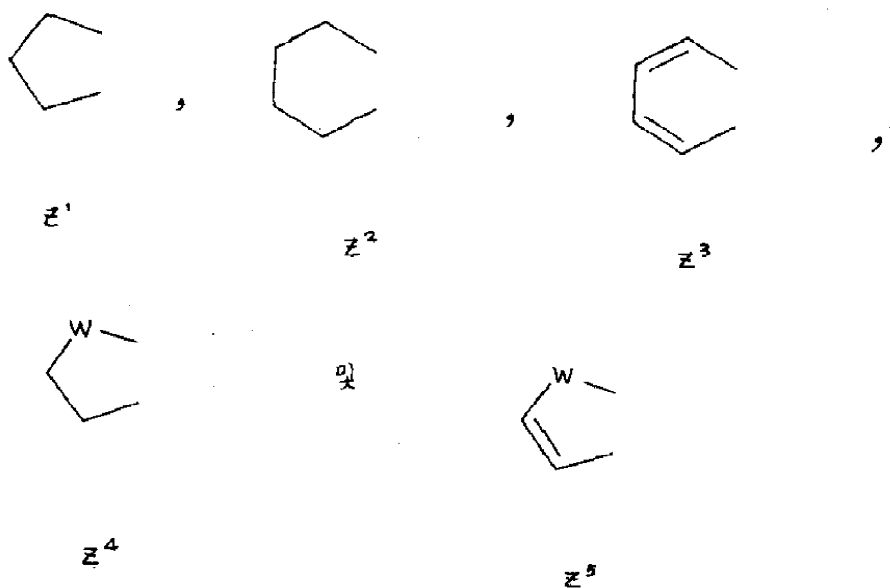
약제학적으로 허용되는 당체 및 제10항에 따르는 2-옥스인돌 화합물을 함유하는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

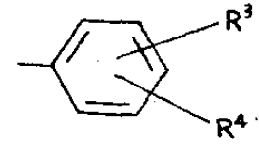
다음 일반식(II)의 화합물 및 그의 염기염.



상기식에서 X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 4의 알킬설피닐, 탄소수 1 내지 4의 알킬설폰닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2 내지 4의 알카노일, 벤조일, 테노일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도 또는 각 알킬의 탄소수가 1 내지 3인 N,N-디알킬설파모일이고 : Y는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오 또는 트리플루오로메틸이거나 : X 및 Y는 함께 4,5-, 5,6- 또는 6,7-메틸렌디옥시 그룹 또는 4,5-, 5,6- 또는 6,7-에틸렌디옥시 그룹이거나 : X 및 Y는 함께 인접한 탄소원자에 부착되어 있는 경우에는 2가 라디칼Z를 형성하며, Z는



(여기에서 W는 산소 또는 황이다)로 이루어진 그룹중에서 선택되고 :  $R^2$ 는 탄소수 1 내지 6의 알킬,



탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 펜옥시메틸, 푸릴, 티에닐, 피리딜 또는  
 (여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1내지 4의 알  
 콕시 또는 트리플루오로메틸)이다.