(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 207/335

(45) 공고일자 2001년12월28일
(11) 등록번호 10-0308097
(24) 등록일자 2001년08월27일

(21) 출원번호 10-1993-0014659
(22) 출원일자 1993년07월30일

(65) 공개번호 특0000-0000000
(43) 공개일자 0000년00월00일

(30) 우선권주장 07/922,291 1992년07월30일 미국(US)

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

(72) 발명자 로렌스엘.마틴
미합중국뉴져지08833레바논콩코드로오드16
레이몬드더블유.코슬리
미합중국뉴져지08807브릿지워터세다브룩로오드659
데니스엠.플라나간
미합중국뉴져지07039리빙스톤버넷스트리트26
게르트울리히퀘르첼
독일연방공화국6238호프하임우비에르스트라세11
피터에이.네모토
미합중국뉴져지08869래리탄1번애비뉴23
데이비드에이.웨틀라우퍼
미합중국뉴져지08865필립스버그초오서테라스9

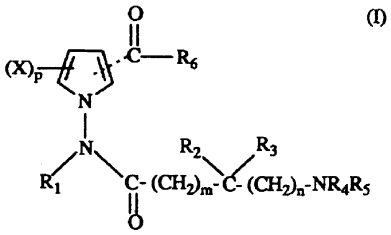
(74) 대리인 이병호

심사관 : 유인경

(54) 1-아미노아세트아미도피롤1-아미노아세트아미도-2-(치환된)피롤및관련화합물과이를함유하는약제학적조성물

요약

본 발명은 글라이신 부분길항제로서 및 학습 및 기억강화 및 신경퇴행성 질환과 관련된 기억장애의 치료에 유용하기 때문에 알쯔하이머 질환 및 다른 노인성 치매 치료에 유용한 일반식(I)의 1-아미노아세트아미도피롤, 1-아미노-2-(치환된)피롤 및 관련된 화합물에 관한 것이다.



(I)

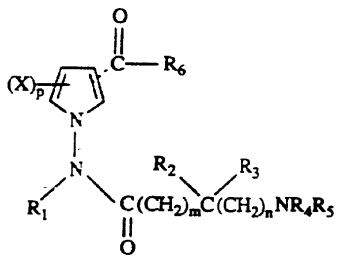
명세서

[발명의 명칭]

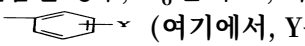
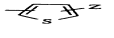
1-아미노아세트아미도피롤, 1-아미노아세트아미도-2-(치환된) 피롤 및 관련 화합물과 이를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 부가염, 또는 적용되는 경우, 이의 광학 이성체, 또는 기하 이성체 또는 라세미 혼합물에 관한 것이다.

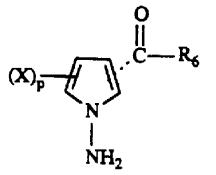


(I)

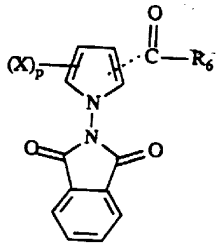
상기식에서, R_1은 수소 또는 저급 알킬이고, R_2는 수소, 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 아실옥시 저급 알킬 또는 저급 알콕시 저급 알킬이며, R_3는 수소 또는 저급 알킬이거나, R_2와 R_3은 함께 C_3-C_7 사이클로알킬 환을 형성하며, R_4는 수소, 저급 알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이며, R_5는 수소, 저급 알킬, 아실, 아릴옥시카보닐, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이고, X는 수소, 할로겐, 시아노, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 아릴하이드록시 저급 알킬, 아미노 저급 알킬, 저급 알킬아미노 저급 알킬, 디저급 알킬아미노 저급 알킬, 아릴설포닐 또는 저급 알킬설포닐이고, m 및 n은 독립적으로 0 내지 5이고, 단 m과 n의 합은 5를 초과하지 않으며, p는 0.1 또는 2이고, 피롤환과 카보닐 그룹 사이에서의 점선이 결합일 경우, R_6는 수소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콜시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급 알킬아미노,  또는  (여기에서, Y는 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 하이드록시, 트리플루오로메틸 또는 니트로이되, m 및 n이 각각 0이고, R_2 및 R_3가 각각 수소이며, R_6이 페닐 또는 치환된 페닐이고 카보닐 그룹과 함께 피롤환의 2-위치에 결합될때, Y는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로가 아니다)이거나,   또는  (여기에서, Z는 수소, 할로겐 또는 저급 알킬이다) 중에서 선택된 헤테로아릴이다.

본 발명의 화합물은 글라이신 부분 효능제로서 유용하며 학습과 기억력 증진에 유용하고 신경퇴행성 질환과 관련된 기억 이상증(memory disfunction) 치료에 유용하며 이에 따라 알쯔하이머 질환 및 기타 노인성 치매 치료에 유용하다.

추가로 본 발명은 본 발명의 목적 화합물 제조시 중간체로서 유용한 일반식(II) 및 (III)의 신규한 화합물에 관한 것이다.



(II)



(III)

상기식에서, X, p 및 R_6는 상기 정의와 같다.

본 발명은 또한 미합중국 특허 제4,517,195호 및 제4,588,727호에 기술되어 있는 2-벤조일피롤 글라이신아미드의 신규한 사용 방법에 관한 것이다. 이들 화합물은 앞서 진통제, 불안해소제 또는 진경제로서 유용한 것으로 기술된 바 있다. 또한 2-벤조일피롤은 글라이신 부분 효능제로서 유용하며, 학습과 기억력 증진 및 신경퇴행성 질환과 관련된 기억이상증 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다.

달리 언급하지 않거나 표시하지 않는 한, 다음의 정의는 명세서와 첨부된 특허청구의 범위를 통해 적용될 것이다.

저급은 탄소수 1 내지 6을 함유하는 그룹을 의미한다.

저급 알킬이란 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸 및 직쇄 및 측쇄 펜틸 및 헥실을 나타낸다.

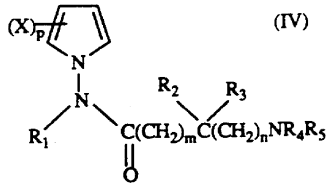
할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

아릴은 0, 1 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐 그룹을 나타내며 치환체는 각각 독립적으로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로 또는 플루오레닐 그룹이다.

아실은 일반식 H-C(=O)-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴 저급 알킬-C(=O)- 또는 아릴-C(=O)-의 그룹을 나타내며, 여기에서, 저급 알킬 및 아릴은 상기 정의와 같다.

명세서와 첨부된 특허청구의 범위를 통해, 주어진 화학식 또는 명칭은 존재할 경우의 모든 입체 이성체 및 광학 이성체를 포함한다.

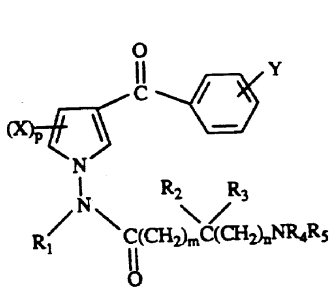
본 발명의 한가지 바람직한 양태는 일반석(IV)의 화합물이다.



(IV)

상기식에서, R_1 내지 R_5, X, m, n 및 p는 상기 정의와 같다.

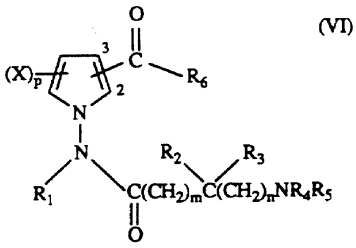
본 발명의 다른 바람직한 양태는 일반식(V)의 화합물이다.



(V)

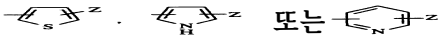
상기식에서, R_1 내지 R_5, X, Y, m, n 및 p는 상기 정의와 같다.

본 발명의 제3의 바람직한 양태는 일반식(VI)의 화합물이다.



(VI)

상기식에서, 그룹  는 피롤의 2- 또는 3-위치에 결합되며, R_6은 저급 알킬 또는 다음 그룹으로부터 선택되는 헤테로아릴 그룹이다.

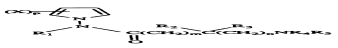


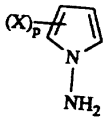
또는

상기식에서,

Z는 상기 정의와 같다.

본 발명의 화합물은 다음의 방법으로 제조한다. 치환체 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X, m, n 및 p는 달리 언급하지 않는 한 상기 정의와 같다.

일반식  (IV)의 화합물을 제조하기 위해 일반식  의 1-프탈이미도피롤을 적합한 염기, 예를 들어, 메틸아민 또는 하이드라진으로 처리하여프탈이미도 그룹을 제거시켜 다음 일반식의 1-아미노피롤을 수득한다.

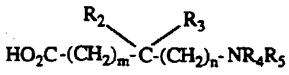


이 반응은 일반적으로 약 0 내지 150℃, 바람직하게는 20 내지 25℃의 온도에서, 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서, 0.5 내지 18시간 동안 수행된다.

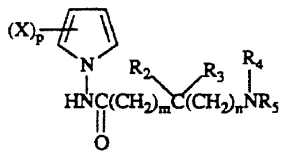
1-프탈이미도피롤은 문헌[참조: Flitsch et al., Chem. Ber. 1969, 102, pp. 3268-3276]에 기술된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

1-아미노피롤을, 제한하려는 것은 아니지만, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 디이소프로필카보디이미드와 같은 축합제의 존재하에 일반석(VII)의 화합들과 반응시켜 일반식(VIII)의 화합물을 수득한다.

(VII)



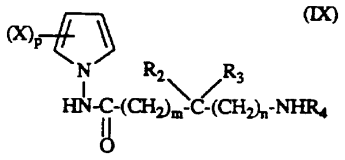
(VIII)



상기식에서, R_5는 제한하려는 것은 아니지만, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콜시카보닐과 같은 보호 그룹이다.

이 반응은 전형적으로, 0 내지 100℃, 바람직하게는 20 내지 25℃의 온도에서, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중에서 0.5 내지 18시간 동안 수행한다. 전형적으로 이 반응은 주변 온도에서 약 4시간 동안 교반하에 수행한다. 이 반응은 불활성 기체 예를 들어, 질소 또는 아르곤의 존재하에 수행할 수도 있다.

일반석(VIII)의 화합물의 보호 그룹은 당해 분야에 공지된 방법으로 제거할 수 있다. 예를 들어, R_5가 카보벤질옥시(CBZ)일 경우, 이는 화합물(VIII)을 탄소상 팔라듐 또는 황산바륨상 팔라듐과 같은 귀금속 촉매의 존재하에 가수소분해시켜 제거할 수 있으며 이로써 일반식(IX)의 화합물을 수득한다.

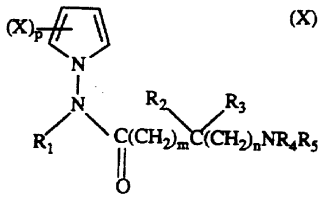


(IX)

전형적으로, 이 반응은 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 적합한 용매중, 20 내지 60℃의 온도에서 수행한다.

R_5가 3급-부톡시카보닐 잔기일 경우, 이 그룹은 0 내지 60℃, 바람직하게는 0 내지 25℃의 온도에서 유기 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 클로로포름, 메탄올 또는 에탄올 중에서 강산, 예를 들어, 염산, 화합물을 수득 또는 트리 플루오로아세트산의 존재하에 가수분해시켜 일반식(IX)의 화합물을 수득한다.

일반식(I)의 R_1이 저급 알킬인 화합물을 제조하기 위해, 일반식(VIII)의 화합물을 적합한 염기의 존재하에 적합한 알킬화제, 예를 들어, 저급 알킬 할라이드 즉(예: 요오도메탄 또는 브로모프로판) 또는 디저급 알킬 설페이트(예: 디메틸 설페이트 또는 디에틸설페이트)와 반응시켜 일반식(X)의 화합물을 수득한다.



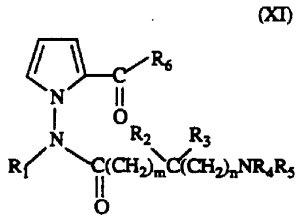
(X)

상기식에서,

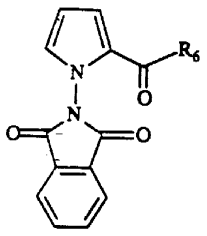
R_1은 저급 알킬이다.

R_2가 아실옥시 저급 알킬인 화합물을 제조하기 위해, R_2가 저급 알칸올인 일반식(VIII)의 화합물을 피리딘 존재하에, 무수물(\7CO_2)0(여기에서, \7는 수소 또는 저급 알킬이다) 또는 포름산-아세트산 무수물인 혼합 무수물과 반응시킨다. 이 반응은 전형적으로 0 내지 60℃에서 0.5 내지 18시간 동안 수행한다.

R_6이 저급 알킬인 일반석(XI)의 화합물을 제조하기 위해 1-프탈이미도피롤을 아세틸 클로라이드 또는 다른 적합한 아실화제와 반응시켜 일반식(XII)의 화합물을 수득한다.



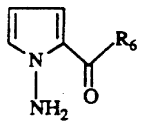
(XI)



(XII)

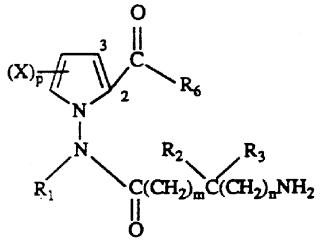
이어서, 화합물(XII)을 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서 적합한 염기, 바람직하게는 메틸아민으로 처리하여 일반식(XIII)의 화합물을 수득한다.

(XIII)



화합물(XIII)을 일반식  (여기서, R_5는 3급-부톡시카보닐 또는 카보벤질옥시와 같은 보호 그룹이다)의 화합물과 반응시켜 화합물(XI)을 수득하고, 이는 이어서 전술한 바와 같이 탈보호시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득한다.

(VI)

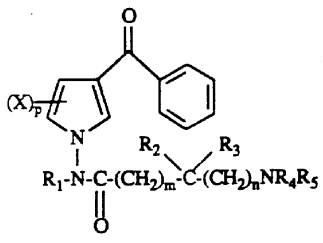


R_6가 헤테로아릴인 일반식(XI)의 화합물을 제조하기 위해, 1-프탈이미도피롤을 적합한 시약, 예를 들어, 헤테로아릴-치환된 카복실산 또는 헤테로아릴 카보닐 클로라이드와 반응시킨다. 카복실산이 사용될 경우, 산은 적합한 용매, 예를 들어, 디클로로메탄의 현탁액 중에서 옥살릴 클로라이드 또는 다른 적합한 시약과 반응시킨다. 염화주석(IV)과 같은 촉매를 첨가하고 1-프탈이미도피롤을 15 내지 60분 동안 소분량씩 도입한다. 이 반응은 전형적으로 약 -40 내지 0℃의 온도에서 0.5 내지 2시간 동안 수행한다. 헤테로아릴 치환된 카보닐 클로라이드가 사용될 경우, 유사한 단계가 취해지지만, 옥살릴 클로라이드가 사용되지는 않는다.

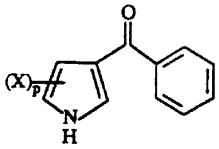
생성된 헤테로카보닐 치환된 프탈이미드를 메틸아민과 같은 적합한 염기로 처리하여 프탈이미도 그룹을 제거하여 상응하는 1-아미노피롤 화합물을 수득한다. 이 반응은 일반적으로 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중에서, 약 0 내지 40℃에서 0.5 내지 24시간 동안 수행한다. 상기 헤테로아릴카보닐 치환된 1-아미노피롤은 이어서 전술한 바와 같이 반응시켜 아미노아세트아미도헤테로아릴아실피롤을 수득한다.

3-벤조일아미노피롤 및 일반식(XV)의 유도체는 다음의 방법으로 제조한다.

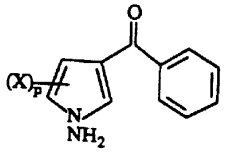
(XV)



수산화칼륨 또는 기타 적합한 염기중의 일반식(XVI)의 3-벤조일피롤을 하이드록실아민-0-설폰산과 반응시켜 일반식(XVII)의 1-아미노-3-벤조일피롤을 수득한다.



(XVI)



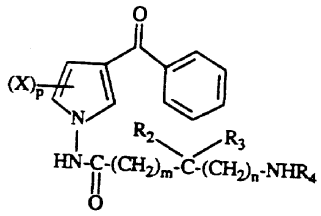
(XVII)

이 반응은 전형적으로 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 존재하에, 약 0 내지 25℃(또는 실온)에서 0.5 내지 4시간 동안 수행한다.

이어서, 화합물(XVII)을 일반식(VII)의 화합물(여기에서, R_5는 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이다)과 반응시켜 일반식(XV)의 화합물을 수득한다.

이어서, 화합물(XV)은 앞서 기술한 바와 같이 처리하여 탈보호시켜 화합물(XVIII)을 수득한다.

(XVIII)



X가 할로겐인 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해, 임의로 아조비스(이소부티로니트릴)과 같은 촉매 존재하에, 1-프탈이미도피롤을 N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드와 같은 할로겐화제와 반응시켜 목적 화합물을 수득한다. 전형적으로, 이 반응은 디메틸포름아미드 또는 사염화탄소와 같은 적합한 유기 용매중에서, 약 20 내지 45℃에서 1 내지 3시간 동안 수행한다.

m 또는 n ≥ 2인, 즉 글라이신아미드 쇄가 추가로 연장된 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해, 4-아미노부티르산 또는 β-알라닌과 같은 아미노산을 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기 및 2-(t-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토니트릴과 같은 아미노-보호제와 반응시킨다. 이어서, 형성된 N-보호된 아미노산은 1-아미노피롤 및 N,N′-디사이클로헥실카보디이미드와 전술한 바와 같이 반응시켜 목적 생성물을 수득한다.

본 발명의 화합물은 글라이신 부분 효능제로서 유용하며 학습 및 기억력 증진에 유용하며, 신경퇴행성 질환과 관련된 기억 이상증 치료에 유용하며, 따라서 알쯔하이머 질환 및 기타 노인성 치매 치료에 유용하다.

이러한 유용성은 다음의 생체내 및 시험관내 분석으로부터 입증된다.

[[^{3}H]글라이신 결합]

[목적]

이 분석은 방사성리간드로서 [^{3}H]글라이신을 사용하여 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 복합체와 관련된 글라이신 결합 부위에 대한 화합물의 친화도를 평가하는데 사용된다.

[도입:]

아미노산 글라이신은 NMDA 서브타입의 자극성 아미노산 수용체의 활성화를 조절하거나 활성화에 요구되는 것일 수 있다. 글라이신은, 시험관 내에서 [^{3}H]TCP 결합(TCP = 1-[1-(2-티에닐)사이클로헥실]피페리딘) 및 [^{3}H]노르에피네프린 방출의 자극에 대해 1-글루타메이트 또는 NMDA의 영향을 가능케하거나 생체 내에서는 소뇌에서 글루타메이트-활성화된 cGMP 반응의 양성(positive) 조절자로서 작용하는 것으로 밝혀졌다. 글라이신의 존재를 필요로 하는 NMDA 수용체의 활성화는 학습과정에 기본이 될 수 있는 시냅스성 적응성의 한 유형인 장기상승작용(LTP; long-term potentiation)의 유발에 필수적이다. 뇌에서 [^{3}H]글라이신 결합부위가 동정된 바 있으며 NMDA 수용체 복합체와 관련된 스트리크닌-불감성 부위로서 특징 지워진다. 자기방사선사진 연구는 [^{3}H]글라이신 및 [^{3}H]TCP(NMDA 이온 채널 방사선 리간드) 결합 부위의 유사한 분포를 나타낸다. 글라이신 부위와 상호작용하는 화합물은 NMDA 수용체 작용의 조절에 대해 신규한 작용의 기작을 제공한다.

[방법:]

이 방법은 Monahan 등[1]이 기술한 방법을 변형시킨 것이다.

[A. 시약]

1. 완충액 A: 0 5M 트리스 말레에이트, pH 7.4

59.3g 트리스 말레에이트

증류수로 0.5ℓ가 되게 함

0.5M 트리스 염기로 pH 7.4로 조정

2. 완충액 B: 50mM 트리스 말레에이트, pH 7.4

완충액 A를 증류수로 1:10으로 희석하고 50mM

트리스 말레에이트(산) 또는 50mM 트리스 염기를

사용하여 pH를 조정한다.

3. 글라이신, $5x10^{-2}$ M

3.755mg의 글라이신을 1.0ml의 증류수로 용해시킨다. 분석물에 대한 20μℓ의 분취량은 10^{-3} M의 최종 농도를 제공하게 된다.

4. 45~50 Ci/mmole의 비활성을 갖는 [^{3}H]글라이신을 뉴 잉글랜드 뉴클리어로부터 입수한다. IC_{50} 측정을 위해, 증류수를 사용하여 200nM의 스톡 용액을 제조한다. 50μℓ의 분취량을 가하여 최종 분석 농도 10nM을 수득한다.

5. 시험 화합물. 적합한 용매를 사용하여 5mM의 스톡용액을 제조하고 연속적으로 희석시켜, 분석물중 최종 농도가 10^{-4} 내지 10^{-7} 이 되도록 한다. 화합물의 효능에 따라서 보다 높거나 낮은 농도가 사용될 수도 있다.

6. 트리톤-X 100, 10%(v/v). 10% 트리톤-X 100의 스톡 용액을 제조할 수 있으며 냉장고에 저장한다. 1.0ml의 트리톤-X 100을 증류수를 사용하여 10.0ml로 희석한다. 분석당일에, 조직 균질화물(1:15 희석)을 10% 용액의 분취량과 예비항온 처리하여 최종 농도 0.04%(v/v)를 수득한다.

[B. 조직 제조]

수컷 위스타 랫트의 피질을 얼음 상에서 절개하고, 70으로 세팅한 티슈마이겨(Tissumizer)에서 30초간 빙냉시킨 0.32M 슈크로즈(1:15w/v) 중에서 균질화시킨다. 1회 제조용으로 3개의 피질을 풀링한다. 균질화물을 1,000g에서 10분간 원심 분리시킨다. 상등액을 20.000g에서 20분간 원심분리시킨다. 펠렛을 15배 용적의 빙냉 증류수 중에 재현탁시키고(티슈마이져는 70으로 세팅, 15초간) 7,600g에서 20분간 방사시킨다. 상등액을 회수하고, 상부의 버피(buffy) 펠렛층을 선회시켜 상등액을 가한다. 상등액을 48,000g에서 20분간 원심분리시킨다. 펠렛을 15배 용적의 냉증류수로 지현탁시키고 원심분리시킨다. 상등액을 제거해내고 펠렛을 -70℃에서 저장한다.

분석 당일에 펠렛을 15배 용적의 빙냉시킨 50mM의 트리스 말레에이트, pH 7.4중에 재현탁시킨다. 균질화물을 37℃에서 교반하면서 30분간 최종농도 0.04%(v/v)로 트리톤-X와 예비항온처리한다. 현탁액을 48,000g로 20분간 원심분리한다. 펠렛을 냉완충액으로 재현탁시켜 추가로 3회 세척하고 원심분리시킨다. 최종 펠렛을 최초 습윤 중량의 25배 용적중에 재현탁시킨다.

[C. 분석]

1. 3개의 분석 튜브를 제조한다.

380㎕의 증류수

50㎕의 완충액 A, 0.5 트리스 말레에이트, pH 7.4

20㎕ 글라이신, 10^{-3} M 최종농도, 또는 증류수 또는 적합한 농도의 억제제

50㎕ [^{3}H]글라이신. 최종농도 10nM

500㎕ 조직 균질화물

1000㎕의 최종 용적

2. 조직 첨가에 따라, 튜브를 빙욕중 0 4℃에서 20분간 항온처리한다. 결합은 20분간 원심분리하여 종료시킨다. 튜브를 다시 얼음중에 둔다. 상등액을 흡입시켜 제거한다. 펠렛을 1ml의 빙냉 완충액으로 주의깊게 2회 세정하여 펠렛 파손을 방지한다. 펠렛을 2ml의 신틸레이션액으로 진탕시켜 신틸레이션 용기로 옮기며 튜브를 2ml로 2회 세정하고 추가로 4ml의 신틸레이션액을 가한다.

3. 특이적 결합은 10^{-3} M 글라이신의 부재 또는 존재하의 결합 차이로부터 측정하며, 전형적으로는 전체 결합의 60-70%이다. 경쟁 화합물에 대한 IC_{50} 값을 데이터의 log-probitt 분석으로 계산한다.

[참고문헌:]

1. Monahan, J. B. et al, J. Neurochem. 53, 370-375(1989).

[[^{3}H]TCP 결합의 증강]

글루타메이트는 중추신경계에서 주요 흥분성 신경전달 물질인 것으로 간주되고 있다. 또한, 글루타메이트는 허혈성 스트레스(예: 발작)로 인한 신경손상 및 소실과 같은 다수의 병리학적 상태 및 헌팅톤 질환, 근위축성 측부 경화증, 뉴로래티리즘(neurolathyrism), 알쯔하이머 질환 및 기타를 포함하는 신경퇴행성 질환에 관련된 것으로 가정된 바 있다. 중추 도파민작동성-글루타메이트 작동성 균형은 또한 무동증 운동성 질환(예, 파킨스씨병) 및 정신질환(예: 정신분열증) 모두에 중요한 것으로 여겨졌다.

글루타메이트의 후시냅스성 작용은 다수의 글루타메이트 수용체 서브타입으로 매개되며, 이는 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 및 비-NMDA(퀴스쿠알레이트, 카이네이트) 수용체 서브타입으로서 분류된다. 글루타메이트 수용체 서브타입중, NMDA 수용체가 광범위하게 조사되어 왔다. 이 수용체는 효능제 결합 부위(NMDA 부위) 및 마그네슘과 PCP, TCP 및 덱스트로메토판을 포함하는 다른 리간드에 대한 결합 부위를 갖는 양이온 채널로 구성되어 있다. 아연, 폴리아민 및 글라이신에 대한 결합부위를 포함하는 NMDA 수용체와 관련된 다수의 조절성 부위가 확인된 바 있다. 글라이신 부위는 알쯔하이머 질환을 포함하는 여러 종류의 인식 손상 치료에 대한 치료적 표적을 제공할 수 있다.

글라이신 조절성 부위(글라이신 B 부위)는 스트리크닌에 대해 불감성인 반면, 척수 뉴런과 관련된 스트리크닌 민감성 글라이신 결합 부위는 글라이신 A 부위로 나타내왔다. 랫트 피질막의 격렬하게 세척시킨 제제에서, NMDA는 농도 의존적 방식으로 [^{3}H]TCP의 특이적 결합을 증가시키며(EC_{50} =3.1μM), 글라이신(1μM)의 첨가는 1.7의 인짜로 NMDA의 최대 효과를 가능케 한다. 이 제제는 NMDA 관련된 스트리르닌-불감성 글라이신 조절성 부위에서 화합물의 효과를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 화합물은 이부위에서 효능제(글라이신의 최대 효과와 동등한 효과를 생성하는 화합물) 또는 부분 효능제(글라이신의 최대 효과 보다 낮은 효과를 생성하는 화합물)로서 특징될 수 있다. 원형 글라이신 부분 효능제는 D-사이클로세린이다.

[방법:]

이 방법은 Snell 등[1]이 기술한 방법을 변형시킨 것이다.

폐사 직후 수컷 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 랫트로부터 또는 -60℃에서 1개월 미만 동안 냉동시킨 냉동물로부터 수득한 피질조직으로부터 조시냅토좀성 균질화물을 제조한다. 조직을 빙-냉 0.32M 슈크로즈중에서 폴리트론으로 균질화시키고 1000g에서 20분간 원심분리시킨다. 생성된 상등액을 따라내고 17.500g에서 재원심분리시킨다. 그후 생성된 펠렛을 50배 용적의 빙냉 증류수중에 재현탁시키고 37℃에서 30분간 용해시키며 이어서 36,000g에서 20분간 원심분리시킨다. 생성된 펠렛을 2차 용해시키고 50배 용적의 10mM HEPES:Na HEPES 완충액(pH 7.5) 중에서 재현탁시켜 세척한다. 균질화물을 다시 원심분리(36,000g, 20분)시키고, 30배 용적의 HEPES 완충액중에 재현탁시키고 결합 실험에 사용할때까지 -60℃에서 냉동시켜둔다. 분석 당일에 사용전 균질화물을 해동시키고 30배 용적의 완충액으로 3회 세척한다. 신선한 조직이나 냉동 조직으로부터의 균질화물에서 결합상 차이는 없었다.

모든 결합 연구는 균질화물(분석 튜브당 약 0.2mg 단백질)을 2.5nM[^{3}H]TCP(40Ci/mmol, New England Nuclear에서 입수)를 사용하여 25℃에서 120분동안 최종 용적 1ml로 항온처리하여 수행한다. 100μM PCP 존재하에 비-특이적 결합을 측정한다. 분석 튜브는 다음과 같이 3개를 준비한다:

360μℓ 증류수

50μℓ 0.1 HEPES 완충액, pH 7.5

20μℓ L-글루탐산, 5×10^{-6} M(최종농도 = 10^{-7} M)

20μℓ 글라이신, 최종 농도 10^{-8} 내지 10^{-3} M 또는 화합물, 최종농도 10^{-8} 내지 10^{-3} M, 또는 증류수 또는 PCP, 최종농도 100μM

50μℓ [^{3}H]TCP

1000μℓ 최종 용적

결합 반응은, 필터에 결합을 감소시고자 0.05% 폴리에틸렌이민 중에 20~30분간 예비함침시킨, GF/C 유리 섬유 필터 진공여과하여 종료시킨다. 여과한 후 4ml의 빙냉 완충액으로 2회 세척하고 보유되는 방사능활성은 액체 신틸레이션 분광계로 측정한다. 단백질의 농도는 브래드포드의 방법[참조: Bradford, Anal. Biochem., 72(1976) 248-354]으로 측정한다.

[참조문헌:]

1. L. D. Snell et al., Neuroscience Letters, 83, 313-317 (1987)

상기 분석중, 본 발명의 몇몇 화합물의 결과는 하기 표 1과 같다

화합물	[^{3}H] 글라이신 결합	[^{3}H] TCP 결합의 증강	
	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)	최대 글라이신 반응% (농도 μM)
2-아미노-N-[2-(2-플루오로-벤조일)-1H-피롤-1-일] 아세트아미드 하이드로브로마이드 반수화물	11.2	3.1	77(10)
2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드 하이드로클로라이드	14.8	9.2	65(100)
N-(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-2-아미노아세트아미드 하이드로클로라이드	22.5	1.3	71(10)
2-아미노-N-[2-(2-터에닐-카보닐)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로클로라이드	6.0	0.38	78(10)
2-아미노-N-[2-(2-클로로벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로클로라이드	22.5	3.0	56(10)
2-아미노-N-[2-(4-메톡시-벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로클로라이드	6.6	2.0	89(100)
2-아미노-N-[5-클로로-2-(2-플루오로벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로브로마이드	6.0	1.7	65(30)
2-아미노-N-[2-(3-플루오로-벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 푸마레이트	4.8	0.6	76(10)
글라이신(참조)	0.13	0.056	100
D-사이클로세린(참조)	2.5	1.8	80

[랫트에서 내려서기(step-down) 수동 회피의 증강]

글라이신 또는 아세틸콜린 전달을 증강시키는 화합물이, 비히클 처리된 동물에 비해 랫트의 "내려서기"에 대한 수동 회피 잠재성을 현저하게 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이 분석에서, 랫트는 목재 플랫폼을 밟게되며, 이어서 약한-정도의 발바닥 쇼크를 받게된다. 24시간 후, 랫트는 수동 회피 행동을 획득 및 기억하게 되는, 다시 말해서 플랫폼 상에 머무르게 되는 능력이 관찰된다.

체중 275 내지 325g의 수컷 스프라그 다울리 랫트(찰스 리버)를 수동 회피 방법에 사용한다. 음식과 물이 자유롭게 접근 가능한 동물사육장(케이지당 5마리 랫트)에 1 1/2주간 적응시킨 후, 시험 1일째에 랫트를 실험실로 옮기고 실험실 영벽과 조사 기구에 적응시킨다. 조사자가 랫트를 표지(꼬리부에 마크 표시)하여 취급하며, 그후 조심스럽게 실험용 챔버(30.5 × 25 x 27cm)중의 목재 플랫폼(14 x 10.5 x 3.5cm)상에 둔다. 이 챔버는 하나의 실내 등과 외부로부터의 소리를 차단하기 위한 백색 노이즈 발생기가 장착되어 있다. 동물이 일단 플렛폼을 밟게되면(네발 모두가 매 2cm 간격으로 위치하는 그리드 플로어를 터치할때, 발은 꼬리의 기부에 의해 당겨지고 홈 케이지로 환원된후 사육장내로 돌아오게 되어있다.

2일째에, 랫트를 실험실로 옮기고 다시 실험실 영역에 30분간 적응시킨다. 랫트에 1ml/kg의 투여 용적으로 시험하기 30분 전에 복강내로 비히클 또는 화합물을 투여한다. 그후 랫트를 조용하게 목재 플랫폼에 위치시키고 이들의 " 내려서기 " 잠재성(초 단위)을 기록한다. 네발 전체가 그리드를 접촉할때, 낮은 수준 0.28mA의 전기적 쇼크가 기구(Coulbourn Instruments grid floor shocker)를 통해 3초간 가해진다. 쇼크가 중지될 때 랫트를 즉시 이들의 실험용 챔버로부터 홈 케이지로 옮긴다. 60초 이내에 내려서기를 나타내지 않는 랫트를 플랫폼에 밀어 넣어 전기 충격을 받도록 한다. 15분 후, 이 방법을 반복한다. 그후 랫트를 사육장내로 돌려 보낸다.

3일째에, 랫트를 실험실로 돌려 보내고, 실험실 영역에 30분간 적응하도록 하며, 조심스럽게 목재 플랫폼에 올려놓고 내려서기(쇼크 없음) 잠재성을 기록한다.

3일째(획득후 24시간째)에 각 약물 그룹의 잠재성을 비-파라메타성 Mann-Whitney U 테스트로 비히클 대조군 그룹과 비교한다. 대조군과 비교하여 내려서기에 대한 이들의 중간 잠재성의 현저한 증가를 나타내는 그룹은 학습 증진을 나타낸 것으로 간주된다.

본 분석에서 본 발명의 일부 화합물의 결과는 표 2와 같다.

화합물	투여량(mg/kg) (복강내)	대조군으로부터의 변화 %
2-아미노-N-[2-(2-플루오로-벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로브로마이드 반수화물	10	+471
	20	+836
2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드 하이드로클로라이드	10	+281
	20	+625
	80	+512
2-아미노-N-[2-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로브로마이드	5	+900
	10	+ 77
	20	+122
	40	+ 33
2-아미노-N-[2-(2-메톡시벤조일)-1H-피롤-1-일]-아세트아미드 하이드로클로라이드	1.25	+237
	2.5	+114
	5	+ 80
	10	+ 37
2-아미노-N-(2-클로로-1H-피롤-1-일)-아세트아미드 하이드로클로라이드	10	+158
	20	+ 25
	40	+133
2-아미노-N-[2-(3-플루오로벤조일)-1H-피롤-1-일] 아세트아미드 푸마레이트	2.5	+286
	5	+457
	10	+343
	20	+257
D-사이클로세린(참조)	2.5	+253
	5.0	+120

[랫트에서 T-미로 강화 교대 임무]

체중 450 내지 700g의 수컷 위스타 랫트(찰스 리버)를 T-미로 방법에 사용한다. 식량과 물이 자유로이 허용되는 사육장내의 표준 실험실 조건하에 랫트를 사육(케이지당 3마리의 랫트)시킨다. 훈련 및 시험 동안, 동물을 희미한 조명 시험실로 옮기고 30분간 적응시킨다. Lafayette Instruments T-미로는 출발상자(30 × 20cm). 선택점(30 × 20cm)에 대한 소로(alley away), 선택점 영역(25 x 25cm) 및 미로의 바닥으로서 작용하는 쇼크 그리드(1½cm당 그리드 하나)를 갖는 두개의 목표(goal) 영역(30 × 20cm)로 구성된다. 미로에서의 각 학습 주기는 마이크로프로세서로 조걸한다.

먼저, 동들은 미로에서 2주 이상의 기간에 걸쳐 매주 5일 연속에 대해 70% 이상의 선택 정확성을 얻도록 훈련시킨다. 미로에서 10분간 적응시킨 후 훈련을 개시한다. 모든 강화 교대 학습 주기는 10개의 위상의 임의로 짝을 지은 시도로 구성되어 있다. 각 쌍의 제1 시도는 동물이 좌측 또는 우측 목표 상자로 이동하도록 동물을 몰아대는 강제시도인데, 이는 하나의 목표 상자의 문만이 개방되어 있기 때문이다. 제2 시도는 두 목표 상자문이 개방되어 있으며 정확한 반응이, 앞서의 강제 주행 시도에서 들어간 바 있는 반대쪽 목표로 들어가는, 선택성 시도이다.

각각의 시도는 랫트를 출발 상자에 위치시키고 15초 동안 적절한 목표 상자로 들어가도록 한다. 만일 랫트가 출발상자를 떠나지 않거나 목표 상자로 15초 이내에 들어가게 되면, 랫트가 적절한 목표 상자에 도달하여 동시적인 쇼크 중지 및 목표 상자 길로틴 문을 폐쇄하도록 하게 될때까지 장치(Lafayette Instruments shock scrambler)로 0.4mA의 간헐적인 전기적 쇼크(1초간 작동, 2초간 정지)를 가한다. 30초 간의 중간시도 기간(ITI) 후, 다음의 시도를 개시한다. 선택된 시도도중, 랫트가 부정확한 목표 상자로 들어가게 되면(강제 시도중 동일한 목표로 들어감). 길로틴 문이 폐쇄되며 랫트는 30초의 ITI중 처음의 15초 동안에 5회의 전기적 쇼크를 받게 된다. 10쌍의 시도 동안의 모든 선택성 및 잠재성은 컴퓨터로 조절되는 프린터로 기록한다.

훈련도중 기준점에 도달한 동물(≥ 정확한 선택)를 트레이닝된 콜로니 동물로 간주하고 매 다른 주마다 시험한다. 시험은 3일 연속으로 수행한다. 기본 반응에 대한 대조군 학습 주기는 1일 및 2일째에 수행하여 약물 시험에 대해 인증받기 위해 동물에 대한 정확한 선택의 평균%가 ≥ 70% 정확한 선택에 세트되도록 한다.

먼저, 랫트를 1mg/kg, 복강내로 스코폴아민을 투여하면(30분 전처리) 이는 찬스 수준(= 50% 선택성 정확도)에서 전체적 반응으로 나타낸다. 다음에 이들 동물을 시험하며, 선택성 정확도에서 스코폴아민-유도된 결핍을 역전시키는 유효성을 측정하기 위해 스코폴아민과 혼합하여, 동물에 약리학적처리 시기에) 투여한다.

통계적 분석을 위해, 각 처리 그룹(약물 + 스코폴아민)의 평균값을 Dunnett 시험을 사용하여 스코폴아민 그룹 단독 및 대조군 그룹 모두의 평균과 비교한다.

본 분석에서, 본 발명의 일부 화합물의 결과는 표 3과 같다.

처리(복강내)	투여량(mg/kg)	정확한 선택의 평균 %
비히클		82
스코폴아민	1	45
스코폴아민 + D-사이클로세린	1/3	59
스코폴아민 + D-사이클로세린	1/10	61
스코폴아민 + 2-아미노-N-[2-(2-플루오로벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드 하이드로브로마이드 반수화물	1/20	64

기억력과 학습 증진 및 신경퇴행성 질환과 관련된 기억 이상증 치료는 본 발명의 화합물을 치료를 필요하는 대상에게 경구, 비경구 또는 정맥내 유효 투여량을 1일에 체중 kg당 0.01 내지 50mg으로하여 투여하는 경우에 수득된다. 특히 바람직한 유효 투여량은 1일에 체중 kg당 약 25mg이다. 그러나, 특정 환자에 대해서, 각 환자의 필요와 투여 또는 전술한 화합물 투여를 관장하는 사람의 전문가적 판단에 따라 특정한 투여 범위가 조절될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 주어진 유효 투여량은 일례일 뿐이며, 어떤 경우든 이것이 본 발명의 범주를 제한하지는 않는 것으로 이해해야만 한다.

본 발명 화합물의 유효량은 여러가지 방법중의 어느 하나, 예를 들어 캡슐 또는 정제로서 경구로, 멸균 용액 또는 현탁액 형태로서 비경구적으로 및 일부의 경우 멸균 용액 형태로서 정맥내로 투여할 수 있다. 물론 그 자체가 유효하지만, 본 발명의 화합물은 안정성, 결정화의 편리성, 증가된 용해도 및 기타의 목적을 위해 이들의 약제학적으로 허용되는 산 부가염 형태로 제형화하고 투여할 수도 있다.

약제학적으로 허용되는 바람직한 부가염은 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 과염소산) 및 유기산(예: 타르타르 산, 시트르산, 아세트산, 숙신산, 말레산, 푸마르산 및 옥살산)의 염이 포함된다.

본 발명의 활성 화합물은 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐내에 포함될 수 있거나 정제로 타정될 수도 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 화합물은 부형제와 함께 혼입될 수 있으며 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서제, 현탁제, 시럽, 웨이퍼, 츄잉 검 및 기타의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 0.5% 이상의 활성 화합물을 함유해야만 하나, 특정한 형태에 따라 다양할 수 있으며 편의상 단위 중량의 4 내지 약 75%일 수 있다. 이러한 조성물에 존재하는 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득되도록 한다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구 투여 단위 형태가 1.0 내지 300mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조한다.

정제, 활제, 캡슐, 트로키 및 기타는 또한 다음의 성분을 포함할 수 있다; 결합제(예: 미세결정성 셀룰로즈, 검 트라가칸트 또는 젤라틴); 부형제(예: 전분 또는 락토스); 붕해제(예: 알긴산, 프리모겔 TM , 옥수수 전분 등); 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스TM); 활주제(예: 콜로이드성 이산화규소); 및 감미제(예: 슈크로즈 또는 사카린), 풍미제(예: 페파민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향)를 가할 수도 있다. 투여 단위 형태가 캡슐일때, 상기 타입의 물질외에 이는 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 다른 투여 단위 형태는, 투여 단위의 물리적 형태를 변화시키는 다른 여러가지 물질, 예를 들어, 피복물을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 환제는 당, 셀락 또는 기타 장용성 피복제로 피복시킬 수 있다. 시럽은, 활성 화합물외에, 감미제로서 슈크로즈 및 특정의 보존제, 염료, 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물을 제조하는데 사용된 물질은 반드시 약제학적으로 순수해야만 하며 사용된 양으로 무독성이어야 한다.

비경구적 투여 목적을 위해 본 발명의 활성 화합물은 용액 또는 현탁액중에 혼입될 수 있다. 이들 제제는 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유해야만 하나 이들의 중량에 대해 0.5 내지 약 30% 사이에서 다양할 수 있다. 이런 조성물중의 활성 화합물의 양은 적절한 투여량이 수득되도록 한다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 투여 단위가 0.5 내지 100mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조한다.

액제 또는 현탁제는 다음의 성분을 포함할 수도 있다: 주사용 물과 같은 멸균 희석제, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 산화방지제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충액 및 강장조걸제(예: 염화나트륨 또는 덱스트로스). 비경구용 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰풀, 1회용 주사기 또는 복수 투여 용기중에 봉입할 수 있다.

본 발명 화합물의 예로는 다음을 들 수 있다:

(±)-1,1-디메틸에틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(±)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트,

(±)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

페닐메틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드;

(S)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(S)-7-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메 이트;

1-아미노-N-1H-피롤-1-일사이클로프로판카복스아미드;

1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로펜틸]카바메이트트;

1-아미노-N-1H-피롤-1-일사이클로펜탄카복스아미드;

(S)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(S5)-2-아미노-3-하이드록시-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

(R)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(R)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

(±)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(±)-2-아미노-3-하이드록시-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

(±)-페닐메틸-[1-(아세틸옥시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트;

(±)-3-(아세틸옥시)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드;

2-[2-(4-메톡시벤조일)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온;

(1-아미노-1H-피롤-2-일)(4-메톡시페닐)메탄온;

페닐메틸-[2-[[2-(4-메톡시벤조일)-1H-피롤-1-일]아미노]-2-옥소에틸]카바메이트;

2-아미노-N-[2-(4-메톡시벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드;

(1-2-아미노-1H-피롤-3-일)페닐메탄온;

페닐메틸-[2-[(3-벤조일-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메이트;

2-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온;

(1-아미노-1H-피롤-2-일)-2-티에닐메탄온;

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-[[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트;

2-아미노-N-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아세트아미드;

2-[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온;

(1H-아미노-1H-피롤-2-일)-1H-피롤-2-일메탄온;

페닐메틸-[2-옥소-2-[[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]-아미노]에틸]카바메이트;

2-아미노-N-[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]아세트아미드;

2-(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온;

1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)에탄온;

페닐메틸-[2-[(2-아세틸-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메이트;

1,1-디메틸에틸-[2-[(2-아세틸-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메 이트;

N-(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-2-아미노아세트아미드;

1,1-디메틸에틸-[4-옥소-4-(1H-피롤-1-일아미노)부틸]카바메이트 ; 및

1,1-디메틸에틸-[3-옥소-3-(1H-피롤-1-일아미노)프로필]카바메이트.

다음의 실시예는 설명의 목적을 위한 것이며 본원에 기술된 발명을 제한하려고 기술된 것은 아니다. 달리 언급하지 않는한 모든 온도는 섭씨(℃) 단위이다.

[실시예 1]

(±)-1,1-디메틸에틸-[메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

디클로로메탄(이후에는, DCM으로 약칭; 354m1) 중의, 라세미 H-(3급-부톡시카보닐)알라닌[참조: 시그마(Sigma) 1991 카탈로그 번호 B 0512 및 B 0393](6.69g) 및 N-아미노피롤[참조: 알드리치(Aldrich) 1990-1991 카탈로그](3.19g)로 구성된 교반 용액에 0℃에서 질소하에 N-N´-디사이클로헥실카보디이미드(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 D 3128)(이후에는, DCC로 약칭: 7.66g)를 가한다. 실온에서 24시간 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 고체 디사이클로헥실우레아(이후에는, DCU로 약칭)를 DCM으로 세척한다. 여액을 농축시켜 고체로서 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 5 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 융점이 170 내지 174℃인 3.52g의 생성물을 고체로서 수득한다.

C_{12} H_{19} N_3 O_3에 대한 원소분석:

계산치: 56.90%C 7.56%H 16.59%N

실측치: 57.18%C 7.06%H 16.46%N

[실시예 2]

(±)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트 [일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(224ml) 중의 카보벤질옥시-D,L-알라닌(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 1626)(10.0g) 및 N-아미노피롤(3.68g)로 구성된 교반 용액에 실온의 질소하에서 DCC(9.71g)를 가한다. 20시간 교반시킨후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 고체 DCU를 DCM으로 세척한다. 여백을 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 고체로서 융점이 153 내지 155℃인 8.50g의 생성물을 수득한다.

C_{15} H_{17} N_3 O_3에 대한 원소분석:

계산치: 62.71%C 5.96%H 14.62%N

실측치: 62 49%C 5.86%H 14.47%N

[실시예 3]

(±)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

라세미 페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(3.27g)의 카보벤질옥시 그룹(이후 CBZ로 약칭)을, 대기조건하에서 H_2(가스)(278ml)를 사용하여 5% Pd-C(0.65g) 상에서 최소량의 메탄올로 분해시킨다. 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 촉매를 제거하고 필터 케이크를 메탄올로 세척한다. 합한 여액을 농축시키고 생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 70% 메탄올/헥산)로 정제하여 오일로서 1.50g의 생성물을 수득한다. 하이드로클로라이드 염은 에테르성 HCl을 사용하여 에테르/메탄올(10:1) 중에서 제조한다. 융점 213 내지 215℃.

$C_7H_{12}ClN_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 44.33%C 6.38%H 22.16%N

실측치: 44.20%C 6.39%H 21.69%N

[실시예 4]

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(50m1) 중의 1-아미노피롤(1.64g) 용액에 빙수욕중에서 플라스크를 냉각시키면서 N-3급-부톡시카보닐글라이신(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 B 1268)(3.50g) 및 DCC(4.12g)를 가한다. 수분후 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 주변 온도에서 4시간 교반한다. 여과시켜 침전물을 제거하고 여액을 증발건조시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/n-헥산 50:50)로 정제한다. 디에틸 에테르/n-헥산으로부터 재결정화하여 결정으로서 융점이 85 내지 86℃인 3.82g의 생성물을 수득한다.

$C_{11}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 55.22%C 7.16%H 17.56%N

실측치: 55.42%C 6.82%H 17.52%N

[실시예 5]

페닐메틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

120m1의 무수 DCM 및 10ml의 무수 디메틸포름아미드 중의 1-아미노피롤(2.46g) 및 카보벤질옥시글라이신(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 7376)(6.28g)의 용액에 DCC(8.00g)를 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 64시간 이상에 걸쳐 교반시키고, 침전물을 여과시켜 제거하고 비등 에틸 아세테이트 중에서 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 반응 혼합물의 여액과 합하며 증발건조시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/메탄올 20:1)로 정제하여, DCU로 오염된 제1 분획(2.97g)을 수득한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화화한 제2 분획은 결정으로서 융점이 146 내지 147℃인 1.54g의 생성물을 제공한다.

$C_{14}H_{15}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 61.53%C 5.53%H 15.38%N

실측치: 61.45%C 5,44%H 15.24%N

[실시예 6a]

2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(5.67g)에 35ml의 에테르성 염화수소 용액을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 이상에 걸쳐 교반한다. 흡인 여과로 수득한 착색 분말을 메탄올/디에틸 에테르 중의 생성물 용액을 가하여 정제하고 침전물을 수거하며 물질의 대부분이 모액중에 용해될때까지 이 방법을 수회 반복한다. 최종 침전물을 제거하고 합한 모액을 메탄올/디에틸 에테르로부터 재결정화한다. 이로써 분말로서 융점이 212-215℃(분해)인 1.90g(46%)의 생성물을 수득한다.

$C_6H_{10}ClN_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 41.04%C 5.74%H 23.93%N

실측치: 40.84%C 5.65%H 23.60%N

[실시예 6b]

2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

페닐메틸-[2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(8.8g)의 CBZ 그룹을 대기조건하에서 H_2(가스)(787m1)를 사용하여 5% Pd-C(1.3g) 상에서 최소 용적의 메탄올로 분해시킨다. 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 촉매를 제거하고 필터 케이크를 메탄올로 세척한다. 합한 여백을 농축시키고 잔류하는 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EtOAc/0-30% 메탄올)로 정제하여 오일로서 4.1g의 목적 생성물을 수득한다. 융점이 215℃(분해)인, 하이드로클로라이드 염을 에테르성 HCl을 사용하여 메탄올/에테르 중에서 제조한다.

$C_6H_{10}ClN_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 41.04%C 5.74%H 23.93%N

실측치: 41.02%C 5.80%H 23.87%N

[실시예 7]

(S)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(224ml) 중의 카보벤질옥시-L-알라닌(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 1751)(10.0g) 및 N-아미노피롤(3.68g)의 교반 용액에 0℃에서 질소하에 DCC(9.71g)를 가한다. 10분후 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 고체 DCU 필터 케이크를 뜨거운 에틸 아세테이트로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 조생성물을 수득한다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 169 내지 171℃인 생성물 10.46g을 수득한다.

$C_{15}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 62.71%C 5.96%H 14.62%N

실측치: 62.67%C 6.08%H 14.44%N

[실시예 8]

(S)-2-아미노-N-피롤-1-일프로판아미드[일반식(I)의 화합물]

(S)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(5.5g)의 CBZ 그룹을 대기조건하에서 H_2(가스)(468ml)를 사용하여 5% Pd(0.83g) 상에서 최소 용적의 메탄올로 분해시킨다. 촉매를 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하여 제거하고 필터 케이크는 메탄올로 세척한다. 합한 여백을 농축시키고 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 20% EtOH/에틸 아세테이트)로 정제하여 오일로서 2.62g의 목적 생성물을 수득하며, 정치시키면 결정화된다. 융점 81 내지 82℃.

$C_7H_{11}N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 54.89%C 7.24%H 27.43%N

실측치: 55.15%C 7.20%H 27.23%N

[실시예 9]

1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

아세톤/물(50m1, 1:1) 중의 1-아미노-1-사이클로프로판카복실산 반수화물(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 A 3903)(1.70g)의 교반 용액에 실온에서 트리에틸아민(3.20ml) 및 2-(3급-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토니트릴(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 B 1757)(4.18g)을 가한다. 24시간 교반후, 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고 물 및 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 층을 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 세척한후 5% 시트르산(수성)으로 산성화한다. 그후 N-보호 아미노산을 에틸 아세테이트로 6회 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 시키며, 여과 및 농축시켜 고체로서 2.90g의 1-[N-(3급-부톡시카보닐)]-1-사이클로프로판카복실산을 수득하고, 이는 추가 정제없이 사용한다.

무수 DCM(100ml) 및 무수 테트라하이드로푸란(41m1) 중의 보호된 아미노산(2.84g) 및 1-아미노피롤(1.27g)의 교반 용액에 0℃ 질소하에서 DCC(3.06g)를 가한다. 실온에서 72시간 교반한후, 침전된 DCU를 여과시켜 제거한다. 여백을 농축시켜 고체로서 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 고체로서 융점이 160 내지 162℃인 1.95g의 생성물을 수득한다.

$C_{13}H_{19}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 58.85%C 7.22%H 15.84%N

실측치: 59.23%C 7.30%H 15.59%N

[실시예 10]

1-아미노-N-1H-피롤-1-일사이클로프로판카복스아미드 하이드로클로라이드[일반식(1)의 화합물]

에틸 아세테이트/이소프로판올(70ml) 중의 1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로프로필]카바메이트(3.18g)로 구성된 교반 용액에 과량의 에테르성 HCl을 가한다. 실온에서 48시간 교반시킨후, 박층 크로마토그래피(TLC: 실리카겔, 30% EtOAc/헥산, I_2 염색)로 반응을 종료시킨다. 질소하에 고체 생성물을 여과하고 에테르/에탄올로부터 재결정화하여, 융점이 238 내지 240℃인 1.20g의 생성물을 수득한다.

$C_8H_{12}ClN_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 47.65%C 6.00%H 20.84%N

실측치: 47.57%C 6.00%H 20.60%N

[실시예 11]

1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로펜틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(140m1)중의 1-(1-3급-부톡시카보닐아미노)사이클로펜탄카복실산(6.3g) 및 N-아미노피롤(2.29g)으로 구성된 교반 용액에 질소하의 실온에서 DCC(6.04g)를 가한다. 실온에서 72시간 교반한후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 필터 케이크를 DCM으로 세척한다. 여백을 농축하여 고체로서 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 융점이 188 내지 189℃인 4.12g의 생성물을 고체로서 수득한다.

$C_{15}H_{23}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 61.41%C 7.90%H 14.32%N

실측치: 61.79%C 7.92%H 14.18%N

[실시예 12]

1-아미노-N-1H-피롤-1-일사이클로펜탄카복스아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

에틸 아세테이트/이소프로판올(30m1; 3:1) 중의 1,1-디메틸에틸-[1-[(1H-피롤-1-일아미노)카보닐]사이클로펜틸]카바메이트(2,90g)로 구성된 교반 용액에 과량의 에테르성 HCl을 가한다. 실온에서 18시간 교반한후, TLC(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산, I_2 염색)로 반응을 종료시킨다. 고체를 질소하에 여과하고 에테르/메탄올로부터 재결정화하여 융점이 218 내지 220℃인 1.40g의 생성물을 수득한다.

$C_{10}H_{16}ClN_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 52.29%C 7.02%H 18.29%N

실측치: 52.04%C 7.04%H 18.02%N

[실시예 13]

(S)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트 일반식(I)의 화합물]

100ml의 무수 DCM과 10m1의 무수 디메틸포름아미드 중의 1-아미노피롤(3.28g) 및 카보벤질옥시-L-세린(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 5252(9.57g)의 용액에 0℃에서 DCC(10.0g)를 가한다. 10분후 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 침전물을 여과하고 비등 에틸 아세테이트중에서 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 반응 혼합물의 여액과 합하고 증발건조시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/메탄올 20:1)로 정제한다. 적합한 분획을 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 결정으로서 융점이 163 내지 164℃인 생성물 7.48g을 수득한다.

$C_{15}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 59.40%C 5.65%H 13.85%N

실측치: 59.52%C 5.64%H 13.81%N

[실시예 14]

(S)-2-아미노-3-하이드록시-N-1H-피롤-1-일프로판아미드[일반식(I)의 화합물]

5% Pd/C(500mg 상에서, (S)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1 H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(4.90g)를 100m1의 메탄올중에 용해시킨다. 수소의 이론치 양의 80% 흡수가 일어날때까지 이 용액을 대기압 및 실온에서 수소화시킨다. 여과시켜 촉매를 제거하고 여액을 증발건조시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트/메탄올 4:1)로 정제하여 분말로서 목적 생성물을 수득한다. 에틸 아세테이트/메탄올/핵산으로부터 재결정화하여 융점이 135 내지 137℃인 침상 형태의 생성물(1.37g)을 수득한다.

$C_7H_{11}N_3O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 49.70%C 6.55%H 24.84%N

실측치: 49.79%C 6.47%H 24.57%N

[실시예 15]

(R)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노_에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(224ml) 중의 카보벤질옥시-D-알라닌(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 3541)(10.0g) 및 N-아미노피롤(3.68g)로 구성된 교반 용액에 질소하 0℃에서 DCC(9.71g)를 가한다. 10분후 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 24시간 교반한다. 현탁액을 여과하고 DCU 필터 케이크를 뜨거운 에틸 아세테이트로 세척한다. 여백을 농축시켜 조생성물을 수득한다. EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 172 내지 174℃인 목적 생성물 11.69g을 수득한다.

$C_{15}H_{17}N_3O_3$에 대한 원소분석:

예측치: 62.71%C 5.96%H 14.62%N

실측치: 62.85%C 6.08%H 14.56%N

[실시예 16]

(R)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드[일반식(I)의 화합물]

(R)-페닐메틸-[1-메틸-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(5.13g)의 CBZ 그룹을 대기조건하에서 H_2(가스)(436m1)를 사용하여 5% Pd-C(1.03 g)상에서 최소 용적의 메탄올로 분해시킨다. 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 촉매를 제거하고 필터 케이크를 메탄올로 세척한다. 합한 여백을 농축하고 찬사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOH/EtOAc)로 정제하여, 오일로서 융점이 63 내지 67℃인 2.11g의 생성물을 수득하며 이는 정치시 결정화된다.

$C_7H_{11}N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 54.89%C 7.24%H 27.43%N

실측치: 54.63%C 7.11%H 27.03%N

[실시예 17]

(±)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(100ml) 중의 1-아미노피롤(4.92g) 및 DCC(6.18g)의 용액에, 약 1시간 이상에 걸쳐 소분량으로 카보벤질옥시-D,L-세린(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 5127)(7.18g)을 가한다. 실온에서 밤새 교반한 후, 침전물을 여과시켜 제거하고 비등 이틸 아세테이트 중에서 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 반응 혼합물의 여액과 합하여 증발건조시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/메탄올 20:1)로 정제하고 적합한 분획을 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 융점이 153 내지 154℃인 생성물(4.68g)을 분말로서 수득한다.

$C_{15}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 59.40%C 5.65%H 13.85%N

실측치: 59.69%C 5.72%H 13.83%N

[실시예 18]

(±)-2-아미노-3-하이드록시-N-1H-피롤-1-일-프로판아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

100ml의 메탄올중에 (±)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피 롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(5.14g)을 용해시키고 5% Pd/C(600mh)을 가한다. 이 용액을 대기압 및 실온에서 수소의 이론치 양의 90%가 흡수될 때까지 수소화시킨다. 여과시켜 촉매를 제거하고 여백을 증발건조시킨다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 2:1)로 잔사를 정제하여 분말로서 유리 염기(2.40g)를 수득한다. 이 분말을 100m1의 디에틸 에테르 및 10ml 메탄올 중에 용해시킨후, 10ml의 1.7M 에테르성 염화수소 용액으로 처리한다. 30분간 교반시킨후, 여과하여 침전물을 수거하고 디에틸 에테르로 세척하며 분말로서 융점 161 내지 163℃인 2.17g의 생성물을 수득한다.

$C_7H_{12}ClN_3O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 40.88%C 5.88%H 20.43%N

실측치: 40.83%C 5.83%H 20.23%N

[실시예 19]

(±)-페닐메틸-[1-(아세틸옥시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트프[일반식(I)의 화합물]

100ml의 디클로로메탄 및 20m1의 디메틸포름아미드중의 (±)-페닐메틸-[1-(하이드록시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(4.26g)의 교반용액에 아세트산 무수물(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 11,004-3)(3.0ml) 및 피리딘(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 27,097-0)(2.5ml)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 동일한 조건하에서 수행한 5.41mmol 스케일 반응으로부터의 생성물과 합한다. 반응 혼합물을 5% 시트르산 및 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 증발시킨후, 조생성물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/메탄올, 30:1)로 정제한다. 에틸 아세테이트/n-헥산으로부터 재결정화하여 분말로서 융점이 154 내지 155℃인 생성물(2.96g, 44%)을 수득한다.

$C_{17}H_{19}N_3O_5$에 대한 원소분석:

계산치: 59.12%C 5.55%H 12.17%N

실측치: 58.86%C 5.07%H 12.05%N

[실시예 20]

(±)-3-(아세틸옥시)-2-아미노-N-1H-피롤-1-일프로판아미드[일반식(I)의 화합물]

100ml의 메탄올중에 (±)-페닐메틸-[1-(아세틸옥시메틸)-2-옥소-2-(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(4.18g)를 용해시키고 5% Pd/C(450mg)를 가한다. 이 용액을 대기압 및 실온하에서 수소의 이론치 양의 90%가 흡수될때까지 수소화시킨다. 여과시켜 촉매를 제거하고 여액을 증발건조시킨다. 찬사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올, 19:1)로 정제하며 목적하는 분획을 합하고 증발시킨다. 에틸 아세테이트/메탄올/헥산으로부터 잔사를 재결정화하여 분말로서 융점이 147 내지 148℃인 생성물(1.24g)을 수득한다.

$C_9H_{13}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 51.18%C 6.20%H 19.89%N

실측치: 50.97%C 6.04%H 19.60%N

[실시예 21]

1,1-디메틸에틸-[4-옥소-4-(1H-피롤-1-일아미노)부틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

50% 아세톤(수성)(70m1)중 4-아미노부티르산(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 A 2129)(3.0g)으로 구성된 교반 용액에 실온에서 트리에틸아민(6.1ml) 및 2-(3급-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토니트릴(7.9g)을 가한다. 21시간 동안 교반시킨후, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고 이어서 물 및 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 층을 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트(EtOAc)로 1회 세척한후 5% 시트르산(수성)을 사용하여 pH 4로 산성화시킨다. 그후 N-보호된 아미노산을 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기물을 염수로 세척하고 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과 및 농축시켜 오일로서 5.9g의 목적 중간체를 수득한다.

실온에서 DCM(14ml)중의 N-보호된 아미노산(5.9g) 및 1-아미노피롤(2.4g)의 교반 용액에 DCC(6.1g)를 가한다. 26시간 교반시킨 후, 침전된 DCU를 여과시켜 제거하고 DCM으로 세척한다. 합한 여백을 농축시켜 오일로서 조생성물을 수득하고 이는 정치시 고화된다. 고체 물질을 헵탄으로 수회 세척하고 이어서 에테르로부터 재결정화하여, 고체로서 융점이 141 내지 143℃인 2.5g의 목적 생성물을 수득한다.

$C_{13}H_{21}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 58.41%C 7.92%H 15.72%N

실측치: 58.36%C 7.91%H 15.67%N

[실시예 22]

4-아미노-N-1H-피롤-1-일부탄아미드 푸마레이트[일반식(I)의 화합물]

EtOAc 중에서, 1,1-디메틸에틸-[4-옥소-4-(1H-피롤-1-일아미노)부틸]카바메이트(2.3g)의 교반 용액에, 실온에서 에테르성 HCl(과량)을 가한다. 이 반응 혼합물을 6일간 교반시키고 침전되는 생성물을 여과한다. 트리에틸아민(1.0당량)을 사용하여 에틸 하세테이트 중에서 유리아민을 제조하고 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0 100% 메탄올/에틸 아세테미트)로 정제한다. 푸마르산(0.6g)을 사용하여 무수 에탄올 중에서 푸마레이트 염을 제조하고 에탄올로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 168 내지 169℃인 목적 생성물(0.8g)을 수득한다.

$C_{12}H_{17}N_3O_5$에 대한 원소분석:

계산치: 50.88%C 6.05%H 14.83%H

실측치: 50.93%C 6.16%H 14.75%N

[실시예 23]

1,1-디메틸에틸-[3-옥소-3-(1H-피롤-1-일아미노)프로필]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

실온에서, 50% 아세톤(수성, 90m1)중, β-알라닌(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 A 7752)(3.0g)으로 구성된 교반 용액에 트리에틸아민(7.0ml) 및 2-(3급-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐-아세토니트릴(9.1g)을 가한다. 21시간 교반후, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고 이어서 물과 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc로 1회 세척한후 5% 시트르산(수성)을 사용하여 pH 4로 산성화시킨다. 그후 N-보호된 아미노산을 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기물을 염수로 세척하고 건조($MgSO_4$) 시킨다. 여과 및 농축시켜 오일로서 융점이 72 내지 73℃인 5.5g의 목적 중간체를 수득하고 이는 정치시 고화된다.

실온에서 DCM(1ml) 중의 N-보호된 아미노산(5.5g) 및 1-아미노피롤(2.3g)의 교반 용액에 DCC(5.8g)를 가한다. 26시간 교반시킨 후, 침전된 DCU를 여과시켜 제거하고 DCM으로 세척한다. 합한 여백을 농축시켜 오일로서 조생성물을 수득하고 이는 정치시 고화된다. 고체 물질을 헵탄으로 수회 세척하고 이어서 EtOAc/헵탄으로부터 재결정화하여, 고체로서 융점이 141 내지 143℃인 1.6g의 목적 생성물을 수득한다.

$C_{12}H_{19}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 56.90%C 7.56%H 16.59%N

실측치: 57.04%C 7.82%H 16.78%N

[실시예 24]

1,1-디메틸에틸-[2-(2-클로로-1H-피롤-1-일아미노)-2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

DMF(60ml) 중의 1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2(1H-피롤-1-일아미노)에틸]카바메이트(8.1g) 및 N-클로로숙신이미드(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 C 0762)(4.9g)로 구성된 교반 용액에 40℃에서 촉매량의 AIBN을 가한다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 11시간 교반시키고, 실온으로 냉각시키며 물과 에틸 아세테이트에 붓는다. 층을 분리시키고, 수성상을 에틸 아세테이트로 4회 추출한다. 합한 유기물을 물로 2회 세척하고, 염수로 세척하며, 이어서 건조($MgSO_4$) 시킨다. 여과 및 농축시켜 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0~25% EtOAC/헵탄)로 정제하여 고체로서 융점이 113 내지 116℃인 생성물(3.7g)을 수득한다.

$C_{11}H_{16}ClN_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 48.27%C 5.89%H 15.35%N

실측치: 48.49%C 5.82%H 15.15%N

[실시예 25]

2-아미노-N-(2-클로로-1H-피롤-1-일)아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

EtOAc(20ml) 및 에테르(20ml)중의 1,1-디메틸에틸-[2-(2-클로로-1H-피롤-1-일아미노)-2-옥소에틸]카바메이트(3.1g)의 교반 용액에 실온에서 과량의 에테르성 HCl을 가한다. 이 반응 혼합물을 19시간 교반시키고, 이때의 침전 생성물을 여과하고 EtOAc로 세척한다. 에탄올/에테르로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 220℃(분해)인 생성물(0.75g)을 수득한다.

$C_6H_9Cl_2N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 34.31%C 4.32%H 20.00%N

실측치: 34.35%C 3.85%H 19.94%N

[실시예 26]

2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온[일반식(III)의 화합물]

N-아미노프탈이미드(문헌 참조: Flitsch et al., Chem. Ber. 1969, 102, 3268-3276)(19.75g), 아세토닐아세톤[문헌 참조: Fieser and Fierier, Reagents for Organic synthesis, Vol. 1, p231-236(1967)](14.3ml), p-톨루엔 설폰산(5mg), 및 톨루엔(406ml)의 교반 현탁액을 환류하에 1시간 동안 가열시키고 실온으로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 다른 반응 혼합물과 합하고 전체 혼합물을 활성탄으로 탈색시킨다. 셀라이트 배드를 통해 여과시켜 용액을 수득하며 이를 부분 농축시켜 고체(11.0g)로서 융점이 182.5 내지 183.5℃인 목적 생성물을 결정화한다.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 69.98%C 5.04%H 11.66%N

실측치: 69.99%C 4.92%H 11.63%N

[실시예 27a]

2,5-디메틸-1H-피롤-1-아민[일반식(I)의 화합물]

2-(2.5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(9.0g), 무수 하이드 라진(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 H 9507, 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 22.581-9)(7.7ml) 및 무수 에탄올(200ml)의 교반 혼합물을 환류에서 3시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시킨다. 프탈이미드(11.5g), 무수 하이드라진(7.5ml) 및 무수 에탄올(150m1)을 사용하여 상기와 같이 반응을 반복한다. 두 반응 혼합물로부터의 부산물인 침전된 프탈이미도를 셀라이트 배드를 통해 여과시켜 제거하고, 여액을 합하여 농축시킨다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헵탄)로 정제하여 목적 생성물(6.54g)을 수득한다.

[실시예 27b]

1,1-디메틸에틸-[2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일아미노)-2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

2,5-디메틸-1H-피롤-1-아민(6.54g), DCM(300m1) 및 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(1.40g)의 교반 혼합물에, 실온에서 DCC(12.9g)를 가한다. 16시간후, TLC에서 (실리카 겔, 50% EtOAc/헵탄)는 미량의 출발물질의 존재함을 나타낸다. 추가로 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(3.12g) 및 DCC(3.7g)를 가하고 추가로 2.5시간 동안 교반을 지속시킨다. 현탁액을 여과하고, 여액을 농축시키며, 조생성물을 HPLC로 정제(실리카 겔, 20% EtOAc/DCM)하여 7.89g의 생성물을 수득한다. 에테르/펜탄으로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 87 내지 88℃인 생성물을 수득한다.

$C_{13}H_{21}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 58.40%C 7.93%H 15.72%N

실측치: 58.78%C 8.15%H 15.36%N

[실시예 28]

2-아미노-N-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)아세트아미드 푸마레이트[일반식(I)의 화합물]

1,1-디메틸에틸-[2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일아미노)-2-옥소에틸]카바메이트(3.60g), 에테르(100m1), 무수 메탄올(5ml) 및 에테르성 HCl(70ml)의 용액을 N_2 대기하의 실온에서 3시간 동안 교반시키고 0℃에서 16시간 동안 저장한다. BOC-화합물(1.6g), 에테르(100m1), 메탄올(2.5ml) 및 에테르성 HCl(70m1)을 사용하여 상기와 같이 반응을 반복한다. 반응 혼합물을 합하고 농축시키고 수성 중탄산염 및 DCM으로 슬러리화한다. 층을 분리시키고 수성층을 DCM으로 5회 추출한다. 합한 유기 층을 건조(K_2CO_3)시키고, 여과하며 농축시킨다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 5 20% 메탄올/DCM)로 정제하여 목적하는 아민 생성물(2.18g)을 수득한다.

아민(2.02g)을 무수 에탄올(30m1)중에 용해시켜, 푸마르산(1.39g) 및 무수 에탄올(25ml)로 구성된 뜨거운 용액에 가한다. 생성된 염을 용액으로부터 침전시키고 여과하여 수거한다. 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 융점이 198 내지 200℃인 0.635당량의 푸마르산과의 염을 수득한다.

$C_8H_{13}N_3O \cdot 0.635\ C_4H_4O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 52.53%C 6.51%H 17.44%N

실측치: 52.21%C 6.54%H 16.99%N

[실시예 25]

2-아미노-N-(2,5-디클로로-1H-피롤-1-일)아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

DMF(60ml)중 2-아미노-N-1H-피롤-1-일아세트아미드(8.1g) 및 N-클로로숙신이미드(NCS)(4.9g)의 교반 용액에 40℃에서 촉매량의 AIBN을 가한다. 반응 혼합물을 11시간 교반시키고, 실온으로 냉각시킨후 물에 붓는다. 생성물을 EtOAc로 4회 추출하고 물, 그후 염수로 세척하고 이후 건조($MgSO_4$) 시킨다. 여과 및 농축시켜 조생성물을 수득하고 이는 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0 25% EtOAc/헵탄)로 정제한다. 생성물과 EtOAc(15m1)의 용액을 에테르성 HCl(과량)으로 처리한다. 침전물을 여과하고 메탄올/EtOAc로부터 재결정화하여 고체로서 융점이 225℃(분해)인 생성물(0.72g)을 수득한다.

$C_6H_8Cl_3N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 29.47%C 3.30%H 17.19%N

실측치: 29.90%C 3.25%H 17.34%N

[실시예 30]

2-(2-페닐-1H-1-일)이소인돌-1,3(2H)-디온[일반식(III)의 화합물]

톨루엔(400ml)중 4-옥소-4-페닐-1-부탄알[문헌 참조: Kruse et al., Heterocyles, 26, 3141-3151 (1987)](6.9g)의 교반 현탁액에, 실온에서 1-아미노프탈이미드(6.9g) 및 촉매량의 p-톨루엔설폰산을 가한다. 반응 혼합물을 환류로 (1.5시간) 가온시키고 Dean-Stark 트랩을 통해 물을 제거한다. 실온으로 냉각 시킨후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM)로 정제하여 고체로서 융점 165 내지 170℃인 생성물 8.3g을 수득한다.

$C_{18}H_{12}N_2O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 74.99%C 4.20%H 9.72%N

실측치: 75.24%C 4.12%H 9.72%N

[실시예 31]

2-페닐-1H-피롤-1-아민[일반식(II)의 화합물]

무수 에탄올(150ml)중 2-(2-페닐-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디 온(7.2g)으로 구성된 교반 현탁액에, 실온에서, 하이드라진(3.9ml)을 가한다. 이 반응 혼합물을 환류로 2시간 가온시키고 밤새 실온으로 냉각시킨다. 고체 부산물을 여과하고 에테르로 세척한다. 합한 여백을 진공 중에서 농축시켜 오일을 수득하며, 이는 정치시 고화된다. 에테르로부터 재결정화하여 융점이 80 내지 82℃인 고체로서 생성들(3.9g)을 수득한다.

$C_{10}H_{10}N_2$에 대한 원소분석:

계산치: 75.92%C 6.37%H 17.71%N

실측치: 75.68%C 6.25%H 17.50%N

[실시예 32]

1,1-디메틸에틸-[2-(2-페닐-1H-피롤-1-일아미노)-2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

DCM(95ml)중 2-페닐-1H-피롤-1-아민(3.0g) 및 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(3.5g)으로 구성된 교반용액에 실온에서 DCC(4.3g)를 가한다. 반응 혼합물을 22시간 동안 교반시키고 이때 침전되는 DCU를 여과하며 DCM으로 세척한다. 합한 여백을 농축하여 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM, 그후 50$ EtOAc/헵탄)로 정제하고 적합한 분획을 농축시켜 발포물로서 생성물을 수득하며 에테르/헵탄으로부터 결정화하여 고체로서 융점이 136 내지 138℃인 생성물(2.8g)을 수득한다.

$C_{17}H_{21}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 64.74%C 6.71%H 13.33%N

실측치: 67.91%C 6.84%H 13.01%N

[실시예 33]

2-[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온[일반식(III)의 화합물]

500ml DCM중 피롤-2-카복실산(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 P 3146(5.55g)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드(8.7g)를 가한다. 환류하에 1시간 동안 반응 혼합물을 가열하고 -10℃로 냉각시키며 염화주석(IV)(5.85ml)을 가한다. -10℃에서 30분간 혼합물을 교반시킨후, 30분 이상에 걸쳐 4분량으로 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(10.6g)을 가하고 -10℃에서 추가로 30분간 교반한다. 그후 반응 혼합물을 500m1의 물에 붓고 DCM으로 추출한다. 합한 추출물을 1N 수산화나트륨 용액, 1N 황산 및 최종적으로 물로 세척한다. 건조(황산마그네슘)시킨 유기상을 여과하고 진공 중에서 증발시킨다. 잔사를 DCM으로 연마하고 융점이 204 내지 206℃인 생성물을 분말(10.55g)로서 수득한다.

$C_{17}H_{11}N_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 66.88%C 3.63%H 13.76%N

실측치: 66.33%C 3.49%H 13.49%N

[실시예 34]

(1H-아미노-1H-피롤-2-일)-1H-피롤-2-일메탄온[일반식(II)의 화합물]

디메틸포름아미드 100ml중의 2-[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(13.46g)의 용액에 40% 메틸아민 수용액(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 29,553-1) 45ml를 가한다. 실온에서 2시간 동안 교반후, 반응 혼합물을 물 500ml로 희석시키고 DCM으로 추출한다. 합한 추출물을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 진공 증발시킨다. 잔사를 DCM/에틸아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 생성물을 엷은 베이지색 결정(5.68g)으로서 수득한다. 융점 145 내지 148℃.

$C_9H_9N_3O$에 대한 원소분석:

계산치: 61.70%C 5.18%H 23.99%N

실측치: 61.61%C 5.08%H 23.70%N

[실시예 35]

페닐메틸-[2-옥소-2-[[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 디메틸포름아미드 10ml 및 무수 DCM 100ml중의 (1-아미노-1H-피롤-2-일)-1H-피롤-2-일메탄온(4.41g) 및 N-카보벤질옥시아미노글라이신(5.27g)의 DCC(6.23g)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과한 다음 여액을 진공증발시킨다. 잔류 오일을 예비 HPLC(n-헵탄/에틸 아세테이트 2:3)에 의해 정제한 다음 에틸 아세테이트/n-헵탄으로부터 재결정 생성물을 분말(6.74g)로서 수득한다. 융점 157 내지 158℃.

$C_{19}H_{18}N_4O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 62.29%C 4.95%H 15.29%N

실측치: 62.21%C 4.94%H 15.17%N

[실시예 36]

2-아미노-N-[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일[아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

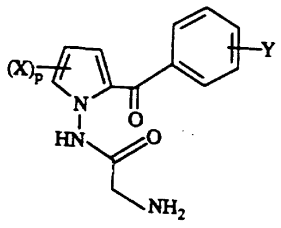
페닐메틸-[2-옥소-2-[[2-(1H-피롤-2-일카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트(5.33g)를 실온 및 대기압에서 밤새 5% Pd/C(500mg)상에서 메탄올 100ml중의 용액으로서 수소화시킨다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 여과한 다음 진공증발시킨다. 잔사를 메탄올 100ml 및 에틸 에테르 400m1에 용해시키고 1.25M 에테르성 염화수소 용액 12m1와 반응시킨다. 침전물을 메탄올/에틸 에테르로부터 재결정화시켜 생성물을 분말로서 2.24g 수득한다. 융점 238 내지 246℃(분해).

$C_{11}H_{13}ClN_4O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 49.17%C 4.88%H 20.85%N

실측치: 48.89%C 5.10%H 20.36%N

실시예 36에서 기술된 방법과 유사한 방법에 따라, Pd/C 5% 또는 10%를 사용하여 하기 2-아미노-N-[2-(치환된 벤조일)-1H-피롤-1-일1아세트아미드를 제조한다:



실시예	X	Y	융점(℃)	염
68	H	4-F	235(분해)	HCl
72	H	3-F	161 - 163	푸마레이트
76	H	2-CH_3	166 - 169	말레에이트
80	H	4-OCH_3	215(분해)	HCl
82	H	2-OCH_3	188(분해)	HCl
86	H	2-CF_3	120 - 122	HBr

[실시예 37]

2-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온[일반식(III)의 화합물]'

무수 DCM 500ml중의 2-티오펜카보닐클로라이드(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 28,898-5)(10.7ml)의 용액을 사염화주석(11.7ml)으로 -10℃에서 처리하여 30분간 교반한다. 그후 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(21.2g)을 -l0℃에서 30분 이상에 걸쳐 소량씩 가한다. 첨가 완료후, 반응 혼합물을 -10℃에서 30분 더 교반한 후 빙수 500ml에 붓는다. 침전물을 DCM 약 1000m1를 가하여 용해시키고 분리된 수성층을 DCM으로 다시 추출한다. 합한 유기층을 2N 염산 및 물로 2회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공 증발시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/에틸 아세테이트, 99:1)로 정제하여 목적하는 분획을 농축시킨다. 잔사를 DCM/에틸 에테르로부터 재결정화하여 생성물을 결정으로서 17.9g 수득한다. 융점 165 내지 166℃

$C_{17}H_{10}N_2O_3S$에 대한 원소분석:

계산치: 63.35%C 3.13%H 8.69%N

실측치: 63.07%C 3.17%H 8.65%N

[실시예 38]

(1-아미노-1H-피롤-2-일)-2-티에닐메탄온[일반식(II)의 화합물]

디메틸포름아미드 50ml중의 2-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(15.43g)의 용액에 40% 메틸아민 50m1을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 물로 희석시킨 다음 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공 증발시킨다. 잔류 오일을 에틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 생성물 5.96g을 수득한다. 융점 81 내지 82℃.

$C_9H_8N_2OS$에 대한 원소분석:

계산치: 56.23%C 4.19%H 14.57%N

실측치: 56.56%C 4.00%H 14.57%N

[실시예 39]

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-[[2-(2-디에틸카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

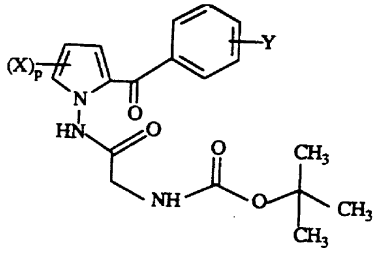
(1-아미노-1H-피롤-2-일)-2-티에닐메탄온(6.79g) 및 N-3급-부톡시카보닐글라이신(6.19g)을 무수 DCM 100ml에 용해시키고 DCC(9.40g)와 반응시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 여과한다. 여백을 진공 증발시키고 에틸 에테르 약 200m1에 용해시킨 다음 다시 여과한다. 여액을 진공 증발시키고 잔류 오일을 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/에틸 아세테이트 5:1)로 정제한 다음 DCM/에틸 에테르로부터 재결정화시켜 침상 형태로서 생성물(8.65g)을 수득한다. 융점 115 내지 116℃.

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$에 대한 원소분석:

계산치: 55.00%C 5.48%H 12.03%N

실측치: 55.44%C 5.62%H 12.00%N

실시예 39에 기술된 방법에 따라, 하기 1,1-디메틸에틸-[2-[[2-(치환된-벤조일)-1H-피롤-1-일]아미노]-2-옥소에틸]카바메이트를 제조한다.



실시예	X	Y	융점(℃)
61	H	2-F	114-116
90	5-Cl	2-F	148-150

[실시예 40]

2-아미노-N-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아세트아디드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

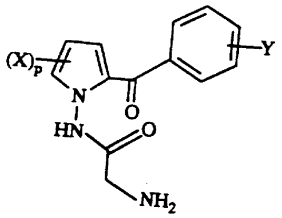
무수 에틸 에테르 200m1중의 1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-[[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트(6.20g)의 용액에 3.5M 에테르성 염화수소 용액 80ml를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 7일 동안 교반한다. 침전물을 흡인여과시켜 수거하고 뜨거운 이소프로판을 50ml에 용해시킨 다온 진공 증발시킨다. 잔류 오일을 이소프로판올/에틸 에테르로 부터 재결정화하여 생성물 2.61g을 결정으로 수득한다. 융점 168 내지 169℃.

$C_{11}H_{12}ClN_3O_2S$에 대한 원소분석:

계산치: 46.24%C 4.23%H 14.70%N

실측치: 46.13%C 3.967H 14.73%N

실시예 40에 기술된 방법과 유사한 방법으로 적합한 산을 사용하여 2-아미노-N-(치환된 벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드를 제조한다.



실시예	X	Y	융점(℃)	염/수화물
58	H	2-Cl	165 - 167	HCl
62	H	2-F	121 - 125	HBr 반수화물
91	5-Cl	2-F	135 - 138	HBr 반수화물

[실시예 41]

2-[2-[(3-메틸-2-티에닐)카보닐]-1H-피롤-1-일]1H-이소인돌-1,3(2H)디온[일반식(II)의 화합물]

무수 DCM(1.5ℓ)중의 3-메틸-2-티오펜카복실산(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 24,820-7)(21.0g)으로 구성된 교반용액에 질소하에 실온에서 옥살릴 클로라이드(21.0ml)를 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨후, 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 염화주석(IV)(17.3ml)을 가한다. 생성된 용액을 10분(-10℃에서)간 교반하면서 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(31.3g)을 3분하여 가한다. 냉각 욕에서 1시간 동안 교반한후, 반응 혼합물을 냉수에 붓고 층을 분리시킨다. 유기상을 5% HCl(수성)로 2회 세척하고 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과 및 농축시켜 조생성물을 수득한다. 예비 HPLC(실리카 겔, DCM)을 통해 정제하여 고체로서 12.5g의 생성물을 수득한다. 융점 221 내지 223℃.

$C_{18}H_{12}N_2O_3S$에 대한 원소분석:

계산치: 64.27%C 3.60%H 8.33%N

실측치: 64.37%C 3.64%H 8.26%N

[실시예 42]

(1-아미노-1H-피롤-2-일)-(3-메틸-2-티에닐)메탄온[일반식(II)의 화합물]

DMF(30ml)중의 2-[2-[(3-메틸-2-티에닐)카보닐]-1H-피롤-1-일]-1H-이 소인돌-1,3(2H)디온(11.5g)으로 구성된 용액에 실온에서 40% 메틸아민(수성, 34.0ml) 용액을 가한다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 3.5시간 동안 교반한 후 물 및 에틸 아세테이트에 붓는다. 층을 분리시키고 수성상을 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기물을 물과 염수로 세척하고 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과 및 농축시켜 조생성물을 수득한다. 예비 HPLC(실리카 겔, 2:1 헵탄/EtOAc)로 정제한 후 에테르/펜탄으로부터 결정화하여 생성물 5.6g을 고체로서 수득한다. 융점 42 내지 44℃

$C_{10}H_{10}N_2OS$에 대한 원소분석:

계산치: 58.23%C 4.89%H 13.58%N

실측치: 58.35%C 4.82%H 13.35%N

[실시예 43]

1,1-디메틸에틸-[2-옥소-2-[[2-(3-메틸-2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아미노]에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물)

무수 DCM(24ml)중의 (1-아미노-1H-피롤-2-일)-(3-메틸-2-티에닐)메탄온(1.0g) 및 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(0.85g)으로 구성된 교반 용액에 DCC(1 .0g)를 실온에서 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 여과한다. 고체 DCU를 DCM으로 세척하고 합한 여액을 농축시켜 조생성물을 오일로서 수득한다. EtOAc/헥산으로 희석시키며 생성물을 고화시킨다. EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 생성물 1.05g을 고체로서 수득한다. 융점 115 내지 116℃.

C_{17} H_{21} N_3 O_4 S에 대한 원소분석:

계산치: 56.18%C 5.82%H 11.56%N

실측치: 56.38%C 5.87%H 11.47%N

[실시예 44]

2-(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온[일반식(III)의 화합물]

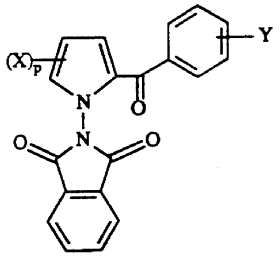
DCM(400ml)중의 아세틸 클로라이드(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 A 0772)(16.77ml)의 교반 용액에 염화주석(IV)(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 20.893-0)(11.14m1)을 질소하에 -5℃에서 가한다. 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(20.0g)을 나누어 가하면서 온도를 0℃ 미만으로 유지시킨다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 빙수에 붓는다. 층을 분리시키고 수성상을 DCM으로 추출한다. 합한 유기물을 5% HCl(수성)로 2회 세척하고 건조($MgSO_4$) 시킨다. 여과 및 농축시켜 조생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM)로 정제하여 생성물 9.62g을 고체로서 수득한다. 융점 204 내지 205℃

C_{14} H_{10} N_2 O_3에 대한 원소분석:

계산치: 66.14%C 3.96%H 11.02%N

실측치: 65.95%C 3.96%H 10.98%N

적합한 아실 클로라이드를 사용하여 실시예 44에 기술된 방법과 유사한 방법에 따라 하기 2-[2-(치환된 벤조일)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온을 제조한다:



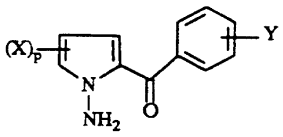
실시예	X	Y	융점(℃)
56	H	2-Cl	162 - 163
59	H	2-F	206 - 208
65	H	4-F	155 - 157
69	H	3-F	136 - 139
73	H	2-CH_3	149 - 151
77	H	4-OCH_3	195 - 198
81	H	2-OCH_3	189 - 191
83	H	2-CF_3	164 - 165
88	5-Cl	2-F	198 - 200(분해)

[실시예 45]

1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)에 탄온[일반식(II)의 화합물]

디메틸포름아미드(25ml)중의 2-(2-아세 틸-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(8.53g) 현탁액에 40% 메틸아민 용액 33ml를 가한다. 2.5시간 후, 반을 혼합물을 물(300ml)에 붓고 EtOAc로 4회 추출한다. 합한 유기물을 물 및 염수로 1회 세척하고, 건조($MgSO_4$)시킨 다음, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 30% EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물 3.88g을 오일로서 수득한다.

실시예 45에 기술된 방법과 유사한 방법에 따라, 하기 (1-아미노-1H-피롤-2-일) 치환된-페닐메탄온을 제조한다 :



실시예	X	Y	융점(℃)
57	H	2-Cl	161 - 163
60	H	2-F	44 - 46
66	H	4-F	94 - 95
70	H	3-F	54 - 57
74	H	2-CH_3	79 - 82
78	H	4-OCH_3	90 - 91
84	H	2-CF_3	58 - 60
89	5-Cl	2-F	85 - 87

[실시예 46]

페닐메틸-[2-[(2-아세틸-1H-피롤-1-일)아미노]2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

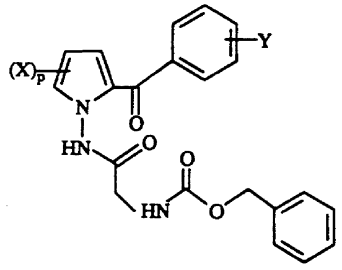
무수 DCM(l15ml)중의 1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)에 탄온(3.88g)과 카보벤질옥시글라이신(6.54g)으로 이루어진 교반된 용액에 0℃, 질소하에서 DCC(6.77g)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 침전된 DCU를 여과하여 제거하고 에틸 아세테이트로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 10% EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물6.98g을 고체로서 수득한다. 융점 109 내지 111℃.

$C_{16}H_{17}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 60.94%C 5.43%H 13.33%N

실측치: 61.19%C 5.37%H 13.16%N

실시예 46에 기술된 방법과 유사한 방법에 따라, 하기 페닐메틸-[2-[(치환된-벤조일-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메이트를 제조한다:



실시예	X	Y	융점(℃)
67	H	4-F	115 - 117
71	H	3-F	113 - 115
75	H	2-CH_3	92 - 94
79	H	4-OCH_3	125 - 127
85	H	2-CF_3	105 - 107

[실시예 47]

1,1-디메틸에틸-[2-[(2-아세틸-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM(114m1)중의 1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)에탄온(3.51g)과 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(4.96g)으로 이루어진 교반 용액에 실온에서 DCC(5.90g)를 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 여과한다. DCU 필터 케이크를 DCM으로 세척하고 합한 여액을 농축시켜 조생성물을 고체로서 수득한다. 생성물을 70% EtOAc/헥산에 현학시키고 여과한다. 필터 케이크를 DCM에 용해시키고 소량의 불용성 DCU를 여과하여 제거한다. 여액을 농축시켜 생성물 7.04g을 고체로서 수득한다. 융점 158 내지 159℃.

$C_{13}H_{19}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 55.51%C 6.81%H 14.94%N

실측치: 55.73%C 6.90%H 14.81%N

[실시예 48]

N-(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-2-아미노아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

에틸 아세테이트(45m1)와 이소프로판올(35m1)중의 1,1-디메틸에틸-[2-[(2-아세틸-1H-피롤-1-일)-아미노]-2-옥소에틸]카바메이트(5.90g)로 이루어진 교반 용액에 에테르성 HCl(1.7M, 과량)을 가한다. 생성된 현탁액을, 반응 혼합물이 균질해질때까지 천천히 가열한다. 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응을 TLC(실리카 겔, 50% EtOAc/헥산)로 종결시킨다. 고체 생성물을 질소하에 여과하여 수거하고 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 생성물 3.30g을 수득한다. 융점 179 내끼 182℃.

$C_8H_{12}ClN_3O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 44.15%C 5.56%H 19.31%N

실측치: 44.17%C 5.61%H 19.27%N

[실시예 49]

2-[2-(2-메틸-1-옥소프로필)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온[일반식(III)의 화합물]

DCM(250ml)중 이소부티릴 클로라이드(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 I 6881)(5.4ml)의 교반된 용액에 -10℃, 질소하에 염화주석(IV)(5.8ml)을 가한다. 냉각 욕에서 15분 동안 교반한 후, 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(10.0g)을 나누어 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3일 동안 교반한 다음 냉수에 붓는다. 층을 분리하고, 유기상을 물로 2회, 5% HCl(수성)로 1회 세척한 다음 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과하고 농축시켜 조생성물을 수득한다. 예비 HPLC(실리카 겔, DCM)로 정제하여 생성물 2.5g을 고체로서 수득한다. 융점 147 내지 149℃.

$C_{16}H_{14}N_2O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 68.08%C 5.00%H 9.92%N

실측치: 67.65%C 4.98%H 9.93%N

[실시예 50]

1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)-2-메틸-1-프로판온 하이드로클로라이드[일반식(II)의 화합물]

DMF(50ml)중의 2-[2-(2-메틸-1-옥소프로필)-1H-피롤-1-일]-1H-이소인돌-1,3(2H)디온(14.5g)으로 이루어진 용액에 실온에서 40% 메틸아민(수성)(51.0ml)을 가한다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 4시간 동안 교반하고 물 및 에틸 아세테이트에 붓는다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 3회 추출한다. 합한 유기물을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과하고 농축시켜 조생성물을 수득한다. HPLC(실리카 겔, 3:1 헵탄EtOAc)로 정제하여 목적한 생성물 7.5g을 오일로서 수득한다. 하이드로클로라이드 염을 에테르성 HCl과 함께 에틸 아세테이트(40ml) 중에서 제조하고 80℃에서 승화시켜 생성물을 고체로서 수득한다. 융점 93 내지 94℃.

$C_8H_{13}ClN_2O$에 대한 원소분석:

계산치: 50.93%C 6.95%H 14.85%N

실측치: 51.11%C 6.73%H 14.89%N

[실시예 51]

1,1-디메틸에틸-[2-[[2-(2-메틸-1-옥소프로필)-1H-피롤-1-일]아미노]2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

DCM(25ml)중의 1-(1-아미노-1H-피롤-2-일)-2-메틸-1-프로판온(0.8g)과 N-(3급-부톡시카보닐)글라이신(0.9g)으로 이루어진 교반 용액에 실온에서 DCC(1.1g)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이때 침전된 DCU를 여과한 다음 DCM으로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 조생성물을 오일로서 수득하고, 에테르로 희석하여 모든 잔류성 DCU를 침전시킨다. 여과하여 DCU를 제거한 후, 여백을 펜탄으로 희석하여 생성물(1.0g)을 고체로서 침전시킨다. 융점 104 내지 106℃.

$C_{15}H_{23}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 58.24%C 7.49%H 13.57%N

실측치: 58.30%C 7.57%H 13.44%N

[실시예 52]

2-아미노-N-[2-(2-메틸-1-옥소프로필)-1H-피롤-1-일]아세트아미드 하이드로클로라이드[일반식(I)의 화합물]

아세톤(55ml)중 1,1-디메틸에틸-[2-[[2-(1-(2-메틸-1-옥소)프로필)-1H-피롤-1-일]아미노]-2-옥소에틸]카바메이트(5.6g)의 교반 용액에 실온에서 에테르성 HCl(과량)을 가한다. 반응 혼합물을 18.5시간 동안 교반하고, 이때 침전된 생성물(2.5g)을 여과한 다음 아세톤으로 세척한다(융점 168 내지 171℃).

$C_{10}H_{16}ClN_3O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 48.88%C 6.56%H 17.10%N

실측치: 48.95%C 6.66%H 17.01%N

[실시예 53]

3-벤조일피롤[일반식(II)의 화합물]

무수 에틸 에테르 200m1중 수소화나트륨(8.0g)의 교반 현탁액에 에테르가 천천히 환류되도록 무수 메틸 설폭사이드 150m1와 무수 에틸 에테르 300ml중의 페닐 비닐케톤(13.22g)과 토실메틸 이소시아나이드(참조: 알드리치 1990-91 카탈로그 번호 18,820-4)(19.52) 용액을 적가한다. 첨가 완료 후, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 물 200m1를 적가해 가수분해한다. 에테르 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기층을 물, 0.1N 황산으로 세척하고, 다시 물로 세척한다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/에틸 아세테이트, 5:1)로 정제한다. 목적한 분획을 농축시키고 잔류 오일을 DCM/헥산으로부터 결정화하여 생성물을 결정(7.11g)으로서 수득한다(융점 98 내지 99℃)(* 융점 96 내지 97℃).

$C_{11}H_9NO$에 대한 원소분석:

계산치: 77.17%C 5.30%H 7.18%N

실측치: 76.86%C 5.41%H 8.01%N

* 문헌[참조: J. Rokach. P. Hamel and M. Kakushima, Tetrahedron Lett., 22, 4901-4904 (1981)]

[실시예 54]

(1-아미노-1H-피롤-3-일)페닐메탄온[일반식(II)의 화합물]

무수 디메틸포름아미드 50m1중의 3-벤조일피롤(4.92g) 용액에 분쇄된 수산화칼륨(8.06g)을 가한다. 현탁액에 실온에서 교반하면서 1시간에 걸쳐 하이드록실아민-0-설폰산(참조: 시그마 1991 카탈로그 번호 II 0134)(4.23g)을 4회로 나누어 가한다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 물 50ml로 희석하고 DCM으로 추출한다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공에서 증발시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/에틸 아세테이트, 5:1)로 정제하여 출발물질(1.44g)을 수득하고 목적한 생성물을 2차 분획으로 수득한다. 에틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 생성물을 결정(1.80g)으로서 수득하고, 이를 36.9mmol 스케일 반응으로부터 수득된 물질과 합한 다음 DCM/헥산으로부터 재결정화하여 결정 3.20g을 수득한다. 융점 82 내지 83℃.

$C_{11}H_{10}N_2O$에 대한 원소분석:

계산치: 70.95%C 5.41%H 15.04%N

실측치: 70.65%C 5.49%H 14.97%N

[실시예 55]

페닐메틸-[2-[(3-벤조일-1H-피롤-1-일)아미노]-2-옥소에틸]카바메이트[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM 70m1와 무수 디메틸포름아미드 30m1중의 (1-아미노-1H-피롤-3-일)페닐메탄온(5.96g)과 N-카보벤질옥시글라이신(6.69g) 용액에 DCC(7.22g)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 여과한다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하고 합한 여백을 진공에서 증발시킨다. 잔류 오일을 예비 HPLC(실리카 겔, DCM/에틸 아세테이트 3:1)로 정제한다. 목적한 분획을 증발시켜 무색 오일을 수득하고. 이를 DCM/에틸 에테르로부터 결정화하여 생성물을 무색 결정(5.96g)으로서 수득한다(융점 144 내지 145℃).

$C_{21}H_{19}N_3O_4$에 대한 원소분석:

계산치: 66.83%C 5.07%H 11.13%N

실측치: 67.18%C 5.10%H 11.21%N

[실시예 63]

2-(아세틸아미노-N-[2-(2-플로오로벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드[일반식(I)의 화합물]

무수 디메틸포름아미드 10ml와 무수 DCM 40m1중의 2-아미노-N-[2-(2-플루오로벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드 하이드로브로마이드 반수화물(2.09g) 용액에 피리딘(1.89g)과 아세트산 무수물(1.22g)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 DCM으로 추출한다. 혼합 유기층을 5% 염산 및 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공 중에서 증발시킨다. 잔류 오일을 DCM/에틸 에테르로부터 재결정화하여 생성물을 결정(1.58g)으로서 수득한다. 융점 146 내지 147℃.

$C_{15}H_{14}FN_3O_3$에 대한 원소분석:

계산치: 59.40%C 4.65%H 13.85%N

실측치: 59.07%C 4.44%H 13.67%N

[실시예 64]

N-[2-(2-플루오로벤조일)-1H-피롤-1-일]-2-(메틸아미노)아세트아미드 하이드로브로마이드[일반식(I)의 화합물]

무수 DCM 100ml중의 (1-아미노-1H-피롤-2-일)-(2-플루오로페닐)메탄온(3.46g)과 N-3급-부톡시카보닐-N-메틸글라이신(3.21g) 용액에 DCC(4.20g)를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한다. 현탁액을 여과하고 여액을 진공에서 증발시킨다. 잔사를 예비 HPLC(헵탄/에틸 아세테이트, 50:50)로 정제하여 BOC-보호된 중간체를 오일(4.26g)로서 수득한다. 오일을 에틸 아세테이트 10ml 및 에틸 에테르 40ml에 용해시키고, 1.05M 에테르성 브롬화수소 용액 18ml와 반응시킨다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 생성물을 분말(3.42g)로서 수거한다. 융점 145 내지 146℃.

$C_{14}H_{15}BrFN_3O_2$에 대한 원소분석:

계산치: 47.21%C 4.24%H 11.80%N

실측치: 46.89%C 4.08%H 11.69%N

[실시예 87]

2-(2-클로로-1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3(2H)디온[일반식(III)의 화합물]

DMF(탈기시킨 것, 900ml)중 2-(1H-피롤-1-일)-1H-이소인돌-1,3-(2H)디온(25.0g)과 N-클로로석신이미드(14.2g)의 교반 용액에 2,2´-아조비스이소부티로니트릴을 가한다. 반응 혼합물을 40℃로 1시간 동안 가온시킨다. 실온으로 냉각시켜 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트에 붓는다. 층을 분리하고 수성상을 에틸 아세1테이트로 3회 추출한다. 합한 유기층을 물로 1회 세척한 다음, 염수로 세척하고 건조($MgSO_4$)시킨다. 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 예비 HPLC(실리카 겔, 155 EtOAc/헥산)로 정제하여 생성물 14.4g을 고체로서 수득한다. 융점 130 내지 132℃.

$C_{12}H_7ClN_2O_2$에 대한 원소분석:

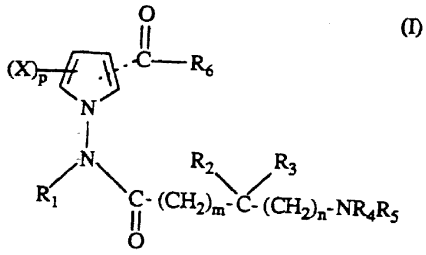
계산치: 58.44%C 2.86%H 11.36%N

실측치: 58.47%C 2.89%H 11.26%N

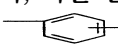
(57) 청구의 범위

청구항 1.

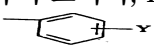
일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염.



(I)

상기식에서, R_1은 수소이고, R_2는 수소, 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬 또는 아실옥시 저급 알킬이며, R_3은 수소이거나, R_2와 R_3은 함께 탄소수 3 내지 5의 사이클로알킬 환을 형성하고, R_4는 수소이며, R_5는 수소, 아실, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이고, X는 수소 또는 할로겐이며, m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 1이며, 단 m과 n의 합은 2를 초과하지 않고, p는 0 또는 1이며, 피롤 환과 카보닐 그룹 사이의 점선은 임의의 결합을 나타내고, 결합 존재시 R_6은 수소, 저급 알킬,  또는  (여기서, Y는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 트리플루오로메틸 또는 니트로이며, 단 m 및 n이 각가 0인 경우와 R_2 및 R_3이 각각 수소이며 R_6이 페닐 또는 치환된 페닐이며 카보닐 그룹과 함께 피롤 환의 2-위치에 결합되는 경우, Y는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로가 아니다)이거나,  및  (여기서, Z는 수소이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로아릴이다.

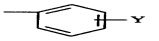
청구항 2.

제1항에 있어서, R_1가 수소이고, R_4가 수소이며, R_5가 수소, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이고, X가 할로겐이며, R_6이 저급 알킬 도는  (여기서, Y는 저급 알킬 또는 저급 알콕시이다)이거나 일반식  또는  의 그룹인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R_2가 수소, 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬 또는 아실옥시 저급 알킬이고, R_3이 수소이거나 R_2와 R_3이 함께 C_3-C_5-사이클로알킬 환을 형성하는 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R_2, R_3, R_4 및 R_5가 수소이고, m 및 n이 0이며, X가 수소 또는 할로겐이고, 그룹  이 2-위치에 결합되며, R_6이 저급 알킬, 티에닐 또는 그룹  (여기서, Y는 저급 알킬 또는 저급 알콕시이다)인 화합물.

청구항 5.

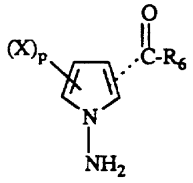
제1항에 있어서, 2-아미노-N-[2-(2-티에닐카보닐)-1H-피롤-1-일]아세트아미인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염.

청구항 6.

제1항에 있어서, 2-아미노-N-[2-(4-메톡시벤조일)-1H-피롤-1-일]아세트아미드인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염.

청구항 7.

일반식(II)의 화합물.

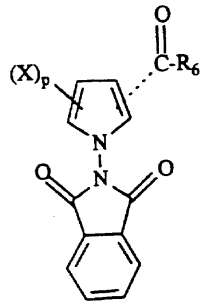


(II)

상기식에서, R_6, X 및 p는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 8.

일반식(III)의 화합물.



(III)

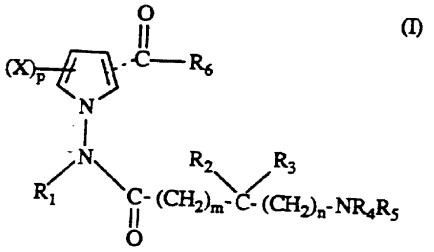
상기식에서, R_6, X 및 p는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 9.

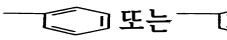
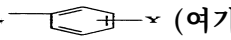
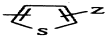
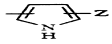
제1항에서 정의한 일반식(I)의 화합물 및 이에 대한 적합한 담체를 포함하는 신경퇴행성 질환과 관련된 기억 이상증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10.

일반식(I)의 화합물의 광학 이성체.

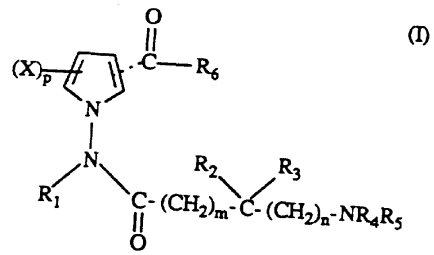


(I)

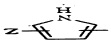
상기식에서, R_1은 수소이고, R_2는 수소 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬 또는 아실옥시 저급 알킬이며, R_3은 수소이거나, R_2와 R_3은 함께 탄소수 3 내지 5의 사이클로알킬 환을 형성하고, R_4는 수소이며, R_5는 수소, 아실, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이고, X는 수소 또는 할로겐이며, m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 1이며, 단 m과 n의 합은 2를 초과하지 않고, p는 0 또는 1이며, 피롤 환과 카보닐 그룹 사이의 점선은 임의의 결합을 나타내고, 결합 존재시 R_6은 수소, 저급 알킬,  또는  (여기서, Y는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 트리플루오로메틸 또는 니트로이며, 단 m 및 n이 각각 0인 경우와 R_2 및 R_3이 각각 수소이며 R_6이 페닐 또는 치환된 페닐이며 카보닐 그룹과 함께 피롤 환의 2-위치에 결합되는 경우, Y는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로가 아니다)이거나,  및  (여기서, Z는 수소이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로아릴이다.

청구항 11.

일반식(I)의 화합물의 라세미체 혼합물.



(I)

상기식에서, R_1은 수소이고, R_2는 수소, 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬 또는 아실옥시 저급 알킬이며, R_3은 수소이거나, R_2와 R_3은 함께 탄소수 3 내지 5의 사이클로알킬 환을 형성하고, R_4는 수소이며, R_5는 수소, 아실, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴 저급 알콕시카보닐이고, X는 수소 또는 할로겐이며, m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 1이며, 단 m과 n의 합은 2를 초과하지 않고, p는 0 또는 1이며, 피롤 환과 카보닐 그룹 사이의 점선은 임의의 결합을 나타내고, 결합 존재시 R_6은 수소, 저급 알킬,  또는  (여기서, Y는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 트리플루오로메틸 또는 니트로이며, 단 m 및 n이 각각 0인 경우와 R_2 및 R_3이 각각 수소이며 R_6이 페닐 또는 치환된 페닐이며 카보닐 그룹과 함께 피롤 환의 2-위치에 결합되는 경우, Y는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로가 아니다)이거나,  및  (여기서, Z는 수소이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 헤테로아릴이다.