

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 409/04
C07D 405/04
C07D 417/04

(45) 공고일자 1992년08월 17일
(11) 공고번호 특1992-0006785

(21) 출원번호	특1990-0000165	(65) 공개번호	특1990-0011762
(22) 출원일자	1990년01월09일	(43) 공개일자	1990년08월02일
(30) 우선권주장	PCT/US 89/00079 1989년01월 10일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 알렌 제이. 스피겔 미합중국 뉴욕 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235		

(72) 발명자 안토니 마르팻
미합중국 코네티컷 미스틱 랜턴 힐 로드 160
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2899호)

(54) 1-헤테로아릴-3-아실-2-옥스인돌 소염제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

1-헤테로아릴-3-아실-2-옥스인돌 소염제

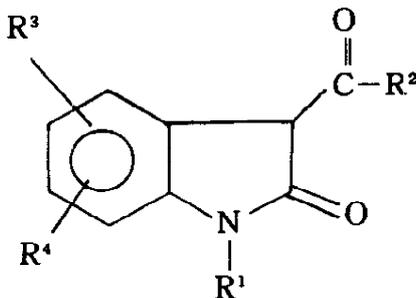
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규하고 유용한 비스테로이드성 소염제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 사이클로옥시게나제(CO) 및 리폭시게나제(LO)의 강력한 억제제이며 포유동물에서 소염제로서 유용한 특정한 1-헤테로아릴-3-아실-2-옥스인돌에 관한 것이다.

1985년 12월 3일자로 허여된 미합중국 특허 제4,556,672호에는 아실그룹-C(=O)R(여기서, R은 페닐, 치환된 페닐, 티에닐, 푸릴 또는 다른 헤테로사이클릴 그룹이다)이 각종 유기 카복실산으로부터 유도된 일련의 3-아실-2-옥스인돌-1-카복사미드가 기술되어 있다. 이 화합물은 진통제 및 소염제로서 유용하다. 1-카복사미드 그룹이 알킬, 페닐, 치환된 페닐, 푸릴 또는 티에닐에 의해 치환된 관련 화합물은 동일한 유용성을 갖는 것으로서 미합중국 특허 제4,569,942호(1986년 2월 11일자로 허여됨)에 기술되어 있다. 또한, 아실 그룹이 위에서 정의한 바와 같은 3-아실-2-옥스인돌이 각각의 상기 특허에 기술되어 있다.

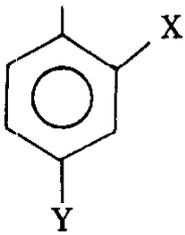
1-아실 그룹이 알카노일 그룹이고 3-아실 그룹이 위에서 언급한 특허에 기술된 바와 같은 1, 3-디아실-2-옥스인돌인 진통제 및 소염제가 미합중국 특허 제4,690,943호(1987년 9월 1일자로 허여됨)에 기술되어 있다.

하기 일반식(1)의 특정한 1-헤테로아릴-3-아실-2-옥스인돌 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염기 염이 CO 및 LO효소에 대한 강력한 억제제이며 포유동물의 염증질환을 치료하는데 유용한 소염제라는 사실을 밝혀내었다.



(I)

상기식에서, R¹은 티에닐, 푸릴 또는 2-티아졸릴이고, R²는 티에닐, 푸릴 또는 일반식



(여기서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 니트로 또는 트리플루오로메틸이며, Y는 수소, 플루오로 또는 클로로이다)이며, R³ 및 R⁴는 각각 동일하거나 상이할 수 있으며 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 니트로 또는 트리플루오로메틸이다.

이들은 특히, 포유동물의 류마티스성 관절염을 치료하는데 유용하다.

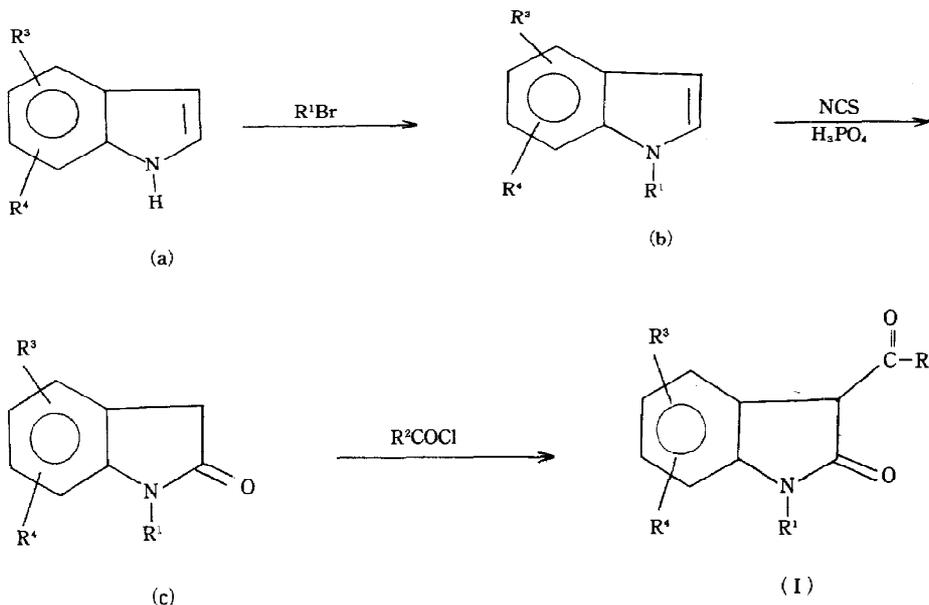
바람직한 화합물의 그룹은 R²가 페닐 또는 치환된 페닐인 그룹이다. 이 그룹의 화합물중에서 X 및 Y 중 하나 또는 모두가 수소, 플루오로, 클로로 또는 트리플루오로 메틸인 화합물이 바람직한 화합물이다. 이 그룹내에서 X 및 Y가 각각 수소가거나 X가 5-클로로이고 Y가 6-클로로이며 R¹이 3-헤테로아릴 그룹인 화합물이 특히 바람직하다.

또다른 바람직한 화합물 그룹은 R²가 티에닐 또는 푸릴인 그룹이다. 이 그룹내에서 R²가 2-티에닐 또는 2-푸릴이고 R¹이 3-헤테로아릴 그룹인 화합물이 바람직하다.

본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 염증질환 치료량의 일반식(1)화합물을 포함함을 특징으로 하는, 포유동물에서 소염제로서 유용한 약제학적 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명은 염증질환 치료량의 일반식(1) 화합물을 포유동물에 투여함을 특징으로 하여, 포유동물의 염증 질환을 치료하는 방법도 포함한다.

본 발명의 화합물은 하기 공정에 따라 적절한 반응물로부터 쉽게 제조할 수 있다.



전체적인 공정의 제1단계는 인돌(또는 적절히 치환된 인돌)을 염기의 존재하에 적절한 용매 속에서 바람직한 R¹Br 및 촉매량의 브롬화제 1구리와 반응시켜 수행하는 것이다. 용매로서는 N-메틸-2-피롤리디논이 특히 바람직하다. 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 또는 디에틸포름아미드와 같은 다른 비양자성 용매를 사용할 수도 있다. 반응은 승온, 예를들면, 약 50°C 내지 200°C에서 바람직하게는 질소 대기하에서 수행한다. 염기의 선택이 그리 중요하지는 않지만 각종 무기 및 유기 염기중에서 선택할 수 있다. 염기의 대표적인 것은 알칼리 금속 하이드라이드, 카보네이트 또는 하이드록사이드; 트리에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린, 4-(N, N-디메틸아미노)-피리딘 및 N-메틸피페리딘이다.

상기 명명한 성분을 모두 반응용기에 넣고 교반한 후, 반응이 완결될 때까지 목적하는 온도까지 가열한다. 인돌, R¹Br 및 염기 반응물을 화학양론적 비율로 사용할 수 있으나, 반응을 신속히 하기 위해 R¹Br 및 염기 각각을 약 5 내지 10%이상 사용하는 것이 바람직하다. 보다 많은 양, 예를들면, 100%이하의 R¹Br을 사용할 수 있으나 일반적으로는 경제적인 이유로 피한다. 브롬화제 1구리는 R¹Br

반응물 1몰당 약 0.01 내지 0.03몰의 수준으로 사용한다. 생성물은 공기방법으로 회수한다. 필요한 인돌 반응물은 공지의 화합물이거나 통상적으로 공지의 방법으로 제조한다.

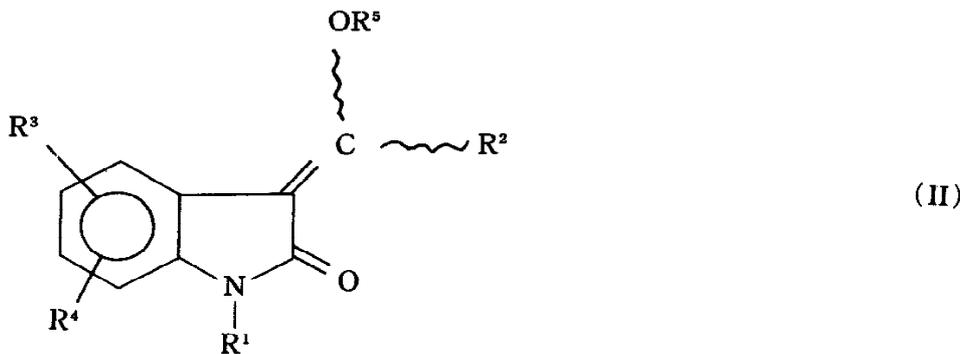
제2단계로서, 1-치환된 인돌(b)의 상응하는 옥스인돌(c)로의 전환은 인돌(b)를 주위온도에서 반응-불활성 용매중의 N-클로로석신이미드(NCS)와 반응시켜 수행한다. 일반적으로 NCS 5내지 10%과량을 사용한다. 인돌(a) 반응물에 따라 다르지만, 보통 1 내지 5시간의 반응시간으로 반응을 완결시킨다. 반응-불활성 용매(예 반응물 또는 생성물과 반응하지 않는 용매)는 각종 용매, 예를들면, 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 방향족 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔, 크실렌), 클로로포름, 아세토니트릴 및 이의 혼합물중에서 선택할 수 있다.

NCS 반응이 완결되면, 반응물을 감압하에서 농축시키고 3-클로로인돌 유도체를 빙초산에 용해시킨 후 약 50° 내지 80°로 가열한다. 인산(85%)을 반응물에 가한 후, 1 내지 24시간 동안 환류시키고, 냉각시킨 다음, 빙수에 붓는다. 수성 혼합물의 pH를 11 내지 12로 조정 한 후, 에틸 아세테이트로 추출하여 옥스인돌을 회수한다. 옥스인돌 생성물의 추출 및 정제의 후처리는 표준방법에 따른다.

옥스인돌(c)의 3-위치에서 아실 잔기의 도입은 편리하게는 옥스인돌(c)를 표준방법에 따라 저급 알카놀 용매의 알칼리 금속염(예 : 나트륨 에톡사이드)의 존재하에 저급 알카놀 용매(예 : 에탄올)속에서 적절한 일반식 R²-COOH의 카복실산의 활성화 유도체와 반응시켜 수행한다. 산의 전형적인 유도체는 산 할라이드(예 : 산 클로라이드) ; 대칭성 산 무수물인 R²-C(=O)-O-C(=O)-R² ; 저분자량의 장애 카복실산과의 혼합 산 무수물 R²-C(=O)-O-C(=O)-R² (여기서, R⁵는 t-부틸 등의 벌크성 저급 알킬 그룹이다) ; 및 혼합 카복실-카보산 무수물 R²-C(=O)-O-C(=O)-OR⁶ (여기서, R⁶은 저급 알킬 그룹이다)이다. 보통, 약간 과량의 일반식이 R²-C(=O)-OH인 산의 유도체가 사용되며 알콕사이드염은 보통 일반식이 R²-C(=O)-OH인 산의 유도체를 기준으로 하여 1 내지 2몰당량으로 존재한다. 일반식이 R²-C(=O)-OH인 산의 유도체와 일반식(C)의 화합물과의 반응은 일반적으로 0° 내지 25°에서 시작하나 보통 50° 내지 130° 범위, 바람직하게는 약 80°의 온도에서 반응 혼합물을 가열하여 반응을 완결시킨다. 이러한 조건하에서는 수시간(예 : 2시간) 내지 수일(예 : 2일)간의 반응시간이 통상 사용된다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 과량의 물로 희석하고, 산성화시킨다. 여과 또는 용매추출의 표준방법으로 일반식(I)의 생성물을 회수할 수 있다.

본 발명의 옥스인돌 카복사미드의 통상의 특징은 이것이 산성이라는 점이다. 따라서, 일반식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 본 발명내에 포함된다. 상기 염의 바람직한 양이온에는 암모늄, 나트륨 및 칼륨 이온이 포함된다. 본 명세서에서 기술하는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 통상의 방법으로, 예를들면, 등가량의 약제학적으로 허용되는 염기 즉, 상기 바람직한 양이온 중 하나를 함유하는 염기를 함유하는 수용액에 산을 가한 후, 수득된 혼합물을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득함으로써 제조한다. 염기는 하이드록사이드, 옥사이드 또는 카보네이트로부터 선택할 수 있다.

또한, 본 발명에서 고려되는 부분은 본 명세서에서 기술하는 일반식(I)의 화합물의 프로드럭(prodrgs)이다. 이들 프로드럭은 위장에 더 적은 부작용을 나타내며, 동일 반응계 내에서 모 화합물로 분해된다. 대표적인 일반식(I) 화합물의 프로드럭은 일반식(II)의 화합물의 에놀에스테르 및 에테르이다.



상기식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 위에서 정의한 바와 같고, R⁵는 알카노일, 사이클로알킬카보닐, 페닐알카노일, 클로로벤조일, 메톡시벤질, 페닐, 테노일, ω-알콕시카보닐알카노일, 알콕시카보닐, 페녹시카보닐, 1-알콕시알킬, 1-알콕시카보닐 옥시알킬, 알킬, 알킬설포닐, 메틸페닐설포닐 또는 디알킬포스포 네이트이다.

일반식(II)에서, 3-위치의 환 밖의 이중결합의 탄소 원자상 파선은 일반식(II) 화합물의 syn-, anti- 및 syn-과 anti-형태의 혼합물을 나타낸다.

일반식(II)의 화합물은 적당한 일반식(I)의 3-아실 2-옥스인돌 및 반응-불활성 용매(예 : 클로로포름)중 등몰량의 트리에틸아민을 약간 과량의 필요한 산 클로라이드, 클로로포르메이트, 옥소늄염 또는 알킬화제로 0°에서 처리하여 제조한다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2 내지 3시간 후, 생성물을 공지된 방법으로 회수한다.

일반식(II) 화합물의 제2의 제조공정은 무수 반응-불활성 용매(예 : 아세톤)속에서 적당한 일반식(I)의 3-아실-2-옥스인돌, 3배 몰 과량의 필요한 α-클로로알킬카보네이트, 5배 몰 과량의 요오드화나트륨 및 2배 몰 과량의 무수 탄산칼륨을 접촉시키고, 반응 혼합물을 환류하에 16시간 동안 가열

하는 단계로 이루어진다.

반응 혼합물을 물로 희석시키고, 생성물을 수-불혼화성 용매(예 : 디에틸 에테르 또는 클로로포름)로 추출한다. 생성물을 함유하는 용매를 농축시켜 조 물질을 수득하며, 이를 재결정화 및/또는 크로마토그래피로 정제할 수 있다.

위에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 옥스인돌 카복사아미드 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 포유동물에 유용한 소염제이다. 이들 화합물은 류마티스성 관절염의 증상인 종창 및 염증과 소염제로의 치료에 감응하는 관련 질환을 완화시키는데 유용하다. 개별적인 치료제 또는 치료제의 혼합물로서, 이들은 단독으로 투여할 수 있으나, 통상적으로 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 규정을 기준으로 하여 선택된 약제학적 담체와 함께 투여 한다. 예를들어, 이들은 전분, 유당 또는 특정 형태의 점도 등과 같은 부형제를 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여할 수 있다. 이들은 유효제 및/또는 현탁화제와 배합된 활성 성분을 갖는 엘릭서 또는 경구 현탁액의 형태로 경구 투여할 수 있다. 이들은 비경구 주사할 수 있으며, 이 용도를 위해 이들 화합물 또는 적당한 유도체를 멸균 수용액의 형태로 제조할 수 있다. 이러한 수용액은 적당하게 완충시켜야 하며, 경우에 따라 염수 또는 글루코스와 같은 다른 용질을 함유하며 등장성으로 되도록 해야한다. 화합물에 대한 약제학적으로 허용되는 담체의 중량비는 1 : 4 내지 20 : 1일 수 있다.

관절염 피검자증의 염증 또는 종창을 완화시키기 위해 필요한 투여량은 증상의 성질 및 정도에 따라 결정한다. 통상적으로, 초기에는 적은 투여량이 필요하나, 최적 수준이 결정될 때까지 점진적으로 투여량을 증가시킨다. 통상적으로, 조성물을 경구 투여할 경우, 더 적은 비경구 투여된 양에 의해 생성된 수준을 생성시키기 위해 더 많은 양의 활성 성분이 필요한 것으로 밝혀질 것이다. 통상적으로, 단일 또는 다수 용량 단위로 경구 투여할 경우, 체중 kg당 활성 성분 약 10 내지 약 300mg이 염증 및 종창을 유효하게 완화시킨다. 비경구 투여시는 동일 최종점을 달성하기 위해 활성 성분 약 5 내지 약 200mg이 필요하다.

화합물의 소염 활성을 검출하고 비교하는 표준 방법은 문헌[참조 C. A. Winter et al., **Proc. Soc. Exp. Biol.**, vol III, page 544(1962)]에 기술된 카라기닌 래트 풋(carrageenin rat foot) 부종 시험이다.

소염제로서 유용한 이외에, 본 발명의 화합물은 천식, 기관지염 및 건선의 치료에 사용할 수 있으며, 또한 진통제로서 사용할 수도 있다.

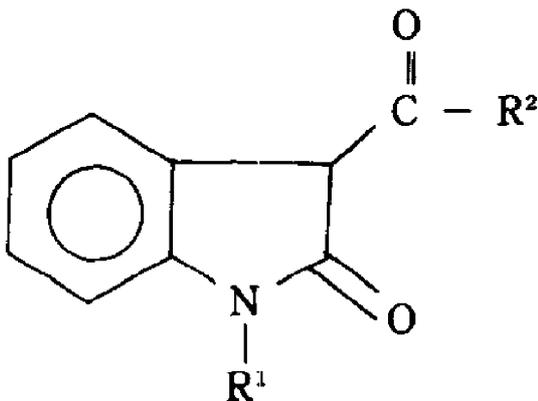
하기 실시예는 추가의 설명을 위해서만 제공한다. 핵자기 공명 스펙트럼(NMR)은 제 2클로로포름(CDCl₃)중 용액에 대하여 60MHz에서 측정하고, 피크 위치는 테트라메틸실란 또는 나트륨 2,2-디메틸-2-실라펜탄-5-설포네이트로부터 ppm으로 나타낸다. 피크 형태에 대하여 하기 약어를 사용한다 : s, 단일선 ; d, 이중선 ; t, 삼중선 ; q, 사중선 ; m, 다중선 ; b, 브로드.

[실시예 1]

[1-(2-티아졸릴)-3-(2-푸로일)-2-옥스인돌]

메틸포름아미드(8ml)중의 1-(2-티아졸릴)-2-옥스인돌(0.6g, 2.7mM)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(0.847g, 2.2당량)을 0°C에서 가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한다. 그 후, 디메틸포름아미드(2ml)중의 2-푸로일 클로라이드(0.31ml, 3.04mM, 1.1당량)의 용액을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응을 얼음/2N HCl 약 100ml에 붓고, 생성된 황색 침전물을 여과하여 회수한 다음, 물로 세척하고, 공기 건조시킨다. 톨루엔-헥산(1 : 1)으로부터 재결정화하여 표제 생성물을 황색 침상물로서 0.585g(64%) 수득한다 ; 융점 156 내지 157°C.

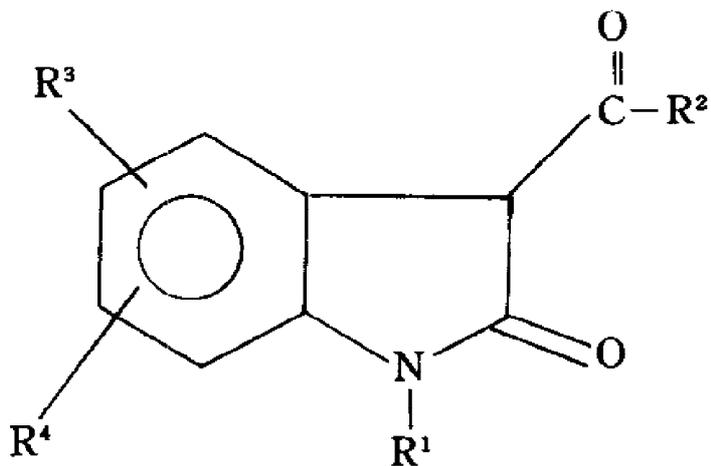
유사한 방법으로, 적당한 반응물로부터 하기 화합물을 제조한다.



R ¹	R ²	(융점 °C)
2-티아졸릴	2-티에닐	168-9
3-티에닐	2-푸릴	132-3
3-티에닐	2-티에닐	130-2(분해)

[실시예 2]

실시예 1의 방법에 따라, 하기에 나타난 화합물을 적당한 반응물로부터 제조한다.



[표 1a]

R ³	R ⁴	R ¹	R ²
H	H	2-티아졸릴	C ₆ H ₅
H	H	2-티아졸릴	4-FC ₆ H ₄
H	H	2-티아졸릴	4-ClC ₆ H ₄
H	H	2-티아졸릴	2,4-F ₂ C ₆ H ₃
H	H	2-티아졸릴	3-티에닐
H	H	2-티아졸릴	2-CF ₃ C ₆ H ₄
H	H	2-티아졸릴	4-CH ₃ C ₆ H ₄
H	H	2-티아졸릴	4-CH ₃ O-6-ClC ₆ H ₃
H	H	2-티아졸릴	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
H	H	2-티아졸릴	4-NO ₂ C ₆ H ₄
H	H	2-티아졸릴	4-(CH ₃ S)C ₆ H ₄
5-Cl	H	2-티아졸릴	2-티에닐
5-Cl	H	2-티아졸릴	3-푸릴
6-F	H	2-티아졸릴	C ₆ H ₅
H	7-F	2-티아졸릴	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
5-F	6-F	2-티아졸릴	4-FC ₆ H ₄
H	7-C ₂ H ₅	2-티아졸릴	3-티에닐
4-OCH ₃	H	2-티아졸릴	2-푸릴
H	6-CF ₃	2-티아졸릴	4-ClC ₆ H ₄
H	H	3-피에닐	C ₆ H ₅
H	H	3-티에닐	4-ClC ₆ H ₄
H	H	3-티에닐	4-FC ₆ H ₄
H	H	3-티에닐	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
H	H	3-티에닐	2-CF ₃ C ₆ H ₄
5-Cl	H	3-티에닐	4-(C ₂ H ₅ O)C ₆ H ₄
5-F	H	3-티에닐	3-티에닐

[표 1b]

5-F	6-F	3-티에닐	3-티에닐
5-NO ₂	H	3-티에닐	2-푸릴
4-OCH ₃	6-OCH ₃	3-티에닐	C ₆ H ₅
6-OCH ₃	6-Cl	3-티에닐	4-FC ₂ H ₄
5-CF ₃	H	3-티에닐	2-푸릴
5-Br	H	3-티에닐	C ₆ H ₅
6-i-C ₄ H ₉	H	3-티에닐	4-ClC ₆ H ₄
H	H	3-티에닐	4-(CH ₃ S)C ₆ H ₄
H	H	2-티에닐	3-티에닐
4-SCH ₃	H	2-티에닐	3-푸릴
5-Cl	6-Cl	2-티에닐	C ₆ H ₅
6-F	H	2-티에닐	C ₆ H ₅
5-OCH ₃	6-F	2-티에닐	C ₆ H ₅
4-C ₂ H ₅	H	2-티에닐	3-티에닐
5-Cl	6-Cl	2-티에닐	2-티에닐
5-Br	H	2-티에닐	C ₆ H ₅
4-OCH ₃	7-OCH ₃	2-티에닐	2,4-F ₂ C ₆ H ₃
5-CF ₃	H	2-티에닐	2-티에닐
5-CH ₃	7-Cl	2-티에닐	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄
H	H	3-푸릴	3-티에닐
H	H	3-푸릴	3-푸릴
H	H	3-푸릴	C ₆ H ₅
H	H	3-푸릴	4-ClC ₆ H ₄
H	H	3-푸릴	2,4-C ₆ H ₃
H	H	3-푸릴	4-ClC ₆ H ₄
5-F	6-F	3-푸릴	C ₆ H ₅
H	6-F	3-푸릴	C ₆ H ₅
5-Cl	H	3-푸릴	C ₆ H ₅
5-CH ₃	H	3-푸릴	4-FC ₂ H ₄
5-OCH ₃	6-Cl	3-푸릴	4-ClC ₆ H ₄
5-CH ₃	6-CH ₃	3-푸릴	4-FC ₂ H ₄
5-CF ₃	H	3-푸릴	2,4-F ₂ C ₆ H ₃
5-NO ₂	H	3-푸릴	2-ClC ₆ H ₄
H	H	2-푸릴	2-티에닐
H	H	2-푸릴	3-푸릴
H	H	2-푸릴	C ₆ H ₅
H	H	2-푸릴	2-FC ₂ H ₄
H	H	2-푸릴	4-ClC ₆ H ₄
5-F	6-F	2-푸릴	C ₆ H ₅
H	6-Cl	2-푸릴	4-ClC ₆ H ₄
5-OCH ₃	6-F	2-푸릴	4-FC ₂ H ₄
H	7-i-C ₄ H ₉	2-푸릴	2,4-F ₂ C ₆ H ₃
H	6-CF ₃	2-푸릴	4CH ₃ C ₆ H ₄
4-NO ₂	7-Cl	2-푸릴	C ₆ H ₅
5-Br	6-CH ₃	2-푸릴	4-ClC ₆ H ₄

[제조실시에 A]

[1- (3-티에닐)인돌]

N-메틸-2-피롤리딘은 160ml중의 인돌(16g, 0.136M), 3-브로모티오펜(24.75g 0.146M), 탄산칼륨(20.1g, 0.146M) 및 브롬화구리(0.84g, 0.003M)의 혼합물을 교반하고, 질소 대기하에서 42시간 동안 180°C로 가열한다. 그후, 반응 혼합물을 물 800ml에 붓고, 에틸 아세테이트(2×350ml)로 추출한다. 모든 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고,

진공하에서 농축시켜 암흑갈색 오일을 생성시킨다. 조 반응 생성물을 용출제로서 헥산/CH₂Cl₂ 3 : 1 을 이용하여 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피시킨다. 수율 : 박층 크로마토그래피에 의한 균질한 황색 액체 9.14g.

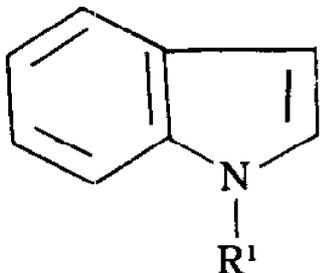
MS : M⁺=199.

C₁₂H₉NS에 대한 원소분석(%) :

계산치 : C ; 72.32, H ; 4.55, N ; 7.23

실측치 : C ; 72.06, H ; 4.71, N ; 7.47

유사한 방법으로, 하기 1-(헤테로아릴)인돌을 적당한 브로모헤테로아릴 반응물로부터 제조한다.



MS :	
R ¹	M ⁺
2-티에닐	199
3-푸릴 ^(a)	183
	(100)
2-티아졸릴 ^(b)	200
	(100)

(a) R_f(CH₂Cl₂)=0.67

(b) 100% 과량의 2-티아졸릴 브로마이드를 사용한다.

CH₂Cl₂중 생성물의 R_f=0.45

[제조실시예 B]

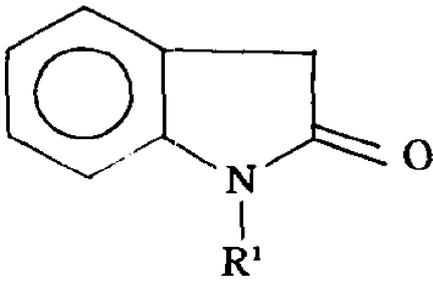
[1-(3-티에닐)옥스인돌]

무수 메틸렌 클로라이드 350ml중의 1-(3-티에닐)인돌(9.14g, 0.0459M)의 용액에 N-클로로석신이미드 (NCS) 6.44g(0.0482M)를 실온에서 질소 대기하에 가한다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공하에서 농축시킨다. 생성된 기포상 잔류물을 방출산 190ml에 즉시 용해시킨다. 생성된 혼합물을 70°C로 가열한 후, 85% H₃PO₄ 49.5ml를 가하고, 반응 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물에 부은 다음, Na₂CO₃로 pH 11 내지 12로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3×500ml)로 추출한다. 모든 에틸 아세테이트 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조 시킨 다음(MgSO₄), 여과하고 진공하에서 농축시켜 암흑갈색 오일을 생성시킨다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼상에서 정제하여(CH₂Cl₂로 용출시킨후, 90% CH₂Cl₂-10% CH₃OH로 용출시킴) 갈색 결정성 고체를 7.2g(72.8%) 수득한다 ; 융점 62 내지 67°C.

MS : M⁺=215. IR(KBr) 5.9(s)c=0.

NMR(CDCl₃) δ : 3.6(s, 2H) ; 6.7-7.4(m, 7H).

하기 1-(헤테로아릴)인들은 상기 제조실시에 A의 생성물로부터 상기 방법에 따라 제조한다.



MS :	
R ¹	M ⁺
2-티에닐	215
3-푸릴 ^(a)	199 (100)
2-티아졸릴 ^(b)	216 (78)

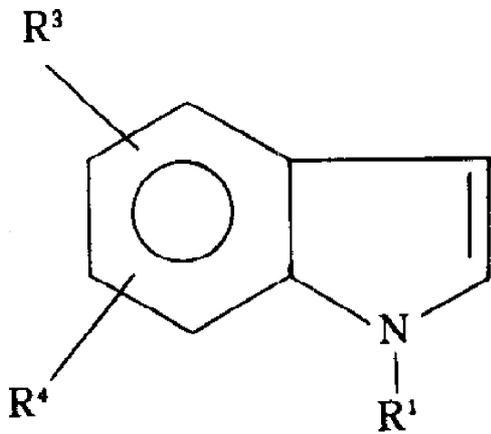
(a) ¹H-NMR(CDCI₃) δ : 7.8-6.6(m, 7H), 3.55(s, 2H).

(b) TLC(3% CH₃OH/CH₂Cl₂) : R_f=0.35

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 7.0-7.6(m, 6H), 3.6(s, 2H).

[제조실시에 C]

적당한 치환된 인돌 및 R1Br 반응물을 출발물질로 사용하여 제조실시에 A의 방법에 따라 하기 화합물들을 제조한다.

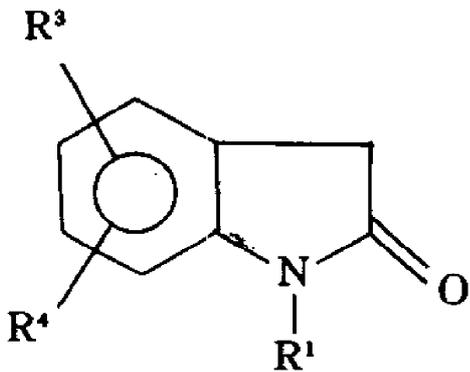


R ²	R ⁴	R ¹
4-F	H	3-티에닐
5-F	H	3-티에닐
6-F	H	3-티에닐
H	7-F	3-티에닐
4-Cl	H	3-티에닐
5-Cl	H	3-티에닐
6-Cl	H	3-티에닐
H	7-Cl	3-티에닐
6-CF ₃	H	3-티에닐
5-CH ₃	H	3-티에닐
H	7-C ₂ H ₅	3-티에닐
6-Br	H	3-티에닐
4-OCH ₃	H	3-티에닐
4-SCH ₃	H	3-티에닐
5-NO ₂	H	3-티에닐
4-OCH ₃	6-OCH ₃	3-티에닐
4-Cl	5-NO ₂	3-티에닐
5-CH ₃	7-Cl	3-티에닐
5-Cl	6-Cl	3-티에닐
5-F	6-F	3-티에닐
4-CH ₃	7-CH ₃	3-티에닐
6-OCH ₃	6-Cl	3-티에닐
5-OCH ₃	6-F	3-티에닐
H	7-i-C ₄ H ₉	3-티에닐
5-F	H	2-티에닐
6-F	H	2-티에닐
5-Cl	H	2-티에닐
5-CF ₃	H	2-티에닐
5-CH ₃	H	2-티에닐
6-Br	H	2-티에닐
4-SCH ₃	H	2-티에닐
4-OCH ₃	6-OCH ₃	2-티에닐
5-CH ₃	7-Cl	2-티에닐
5-F	6-F	2-티에닐
5-OCH ₃	6-F	2-티에닐
5-CF ₃	H	2-티에닐
5-F	H	3-루틸

6-Cl	H	3-푸릴
4-SCH ₃	H	3-푸릴
6-CF ₃	H	3-푸릴
6-Br	H	3-푸릴
4-SCH ₃	H	3-푸릴
6-NO ₂	H	3-푸릴
4-Cl	6-Cl	3-푸릴
7-CH ₃	H	3-푸릴
H	7-i-C ₂ H ₅	3-푸릴
5-Br	7-CH ₃	3-푸릴
5-CH ₃	6-CH ₃	3-푸릴
5-OCH ₃	6-OCH ₃	3-푸릴
5-OCH ₃	6-Cl	3-푸릴
5-F	H	2-푸릴
5-Cl	H	2-푸릴
6-CF ₃	H	2-푸릴
4-SCH ₃	H	2-푸릴
5-NO ₂	H	2-푸릴
5-OCH ₃	6-Cl	2-푸릴
5-OCH ₃	6-OC ₂ H ₅	2-푸릴
5-CH ₃	7-Cl	2-푸릴
5-Cl	7-Cl	2-푸릴
6-i-C ₂ H ₅	H	2-푸릴
4-NO ₂	7-Cl	2-푸릴
5-OCH ₃	6-F	2-푸릴
5-Br	7-CH ₃	2-푸릴
5-F	H	2-디아졸릴
6-F	H	2-디아졸릴
5-Cl	H	2-디아졸릴
5-Br	H	2-디아졸릴
H	7-C ₂ H ₅	2-디아졸릴
6-CF ₃	H	2-디아졸릴
5-CH ₃	H	2-디아졸릴
6-NO ₂	H	2-디아졸릴
6-i-C ₂ H ₅	H	2-디아졸릴
4-OCH ₃	7-OCH ₃	2-디아졸릴
5-OCH ₃	6-OCH ₃	2-디아졸릴
5-CH ₃	6-CH ₃	2-디아졸릴
5-OCH ₃	6-F	2-디아졸릴
4-SCH ₃	H	2-디아졸릴
5-CH ₃	6-Cl	2-디아졸릴
4-NO ₂	7-Cl	2-디아졸릴
5-Cl	7-Cl	2-디아졸릴

[제조실시에 D]

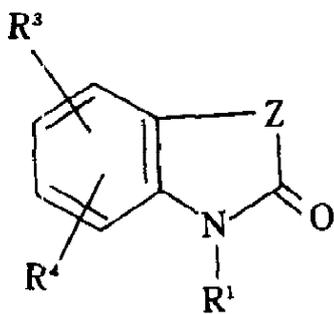
제조실시에 C의 화합물을 제조실시에 B의 방법으로 다음 일반식의 상응하는 옥스인들로 전환시킨다.



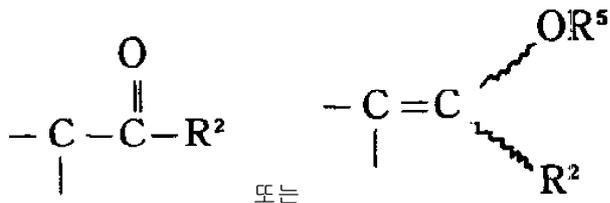
(57) 청구의 범위

청구항 1

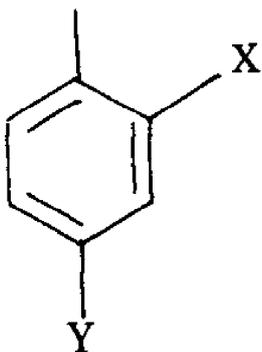
하기 일반식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염기염.



(I)



상기식에서, Z는 -C(=O)-R^2 또는 $\text{-C=C(OR}^5\text{)(R}^2\text{)}$ 이고, R¹은 티에닐, 푸릴 또는 2-티아졸릴이며, R²는 티에닐, 푸릴 또는 일반식

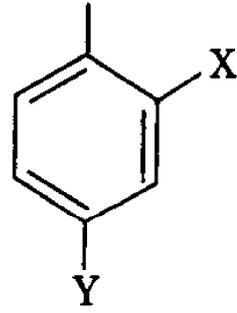


(여기서, X는 수소, 플루오로, 클로로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 니트로 또는 트리플루오로메틸이며, Y는 수소, 플루오로 또는 클로로이다)이고, R⁵는 알카노일, 사이클로알킬카보닐, 페닐알카노일, 클로로벤조일, 메톡시벤질, 페닐, 테노일, ω-알콕시카보닐알카노일, 알콕시카보닐, 페녹시카보닐, 1-알콕시알킬, 1-알콕시카보닐옥시알킬, 알킬설포닐, 에틸페닐설포닐 또는 디알킬포스포네이트이며, R³ 및 R⁴는 각각 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 니트로 또는 트리플루오로메틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 티에닐인 화합물.

청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 2-티에닐 또는 3-티에닐이고 R²가 일반식 (여기서, X 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

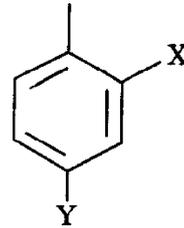
청구항 4

제3항에 있어서, X가 H, F, Cl, S(C₁-C₄)알킬 또는 CF₃이고 Y가 H, F 또는 Cl이며 R³ 및 R⁴가 각각 수소인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R¹이 푸릴인 화합물.

청구항 6



제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 3-푸릴이고 R²가 일반식 (여기서, X 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, X 및 Y가 각각 H, F 또는 Cl이고 R³ 및 R⁴가 각각 수소인 화합물.