

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 209/34

(45) 공고일자 1986년 10월 24일
(11) 공고번호 86-001874

(21) 출원번호	특 1985-0001747	(65) 공개번호	특 1985-0006173
(22) 출원일자	1985년 03월 18일	(43) 공개일자	1985년 10월 02일
(30) 우선권 주장	590, 667 1984년 03월 19일 미국(US) 684, 889 1984년 12월 21일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 윌리엄 데이비스 훈 미합중국 뉴요크주 뉴요크 이스트 42번 스트리트 235		
(72) 발명자	토마스 찰스 크라우포드		
(74) 대리인	미합중국 커넥티컷주 뉴런던 카운티 레디아드 필립 레인 23 이병호		

심사관 : 김성기 (책자공보 제1226호)

(54) 2-옥스인돌-1-카복스 아미드의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

2-옥스인돌-1-카복스 아미드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

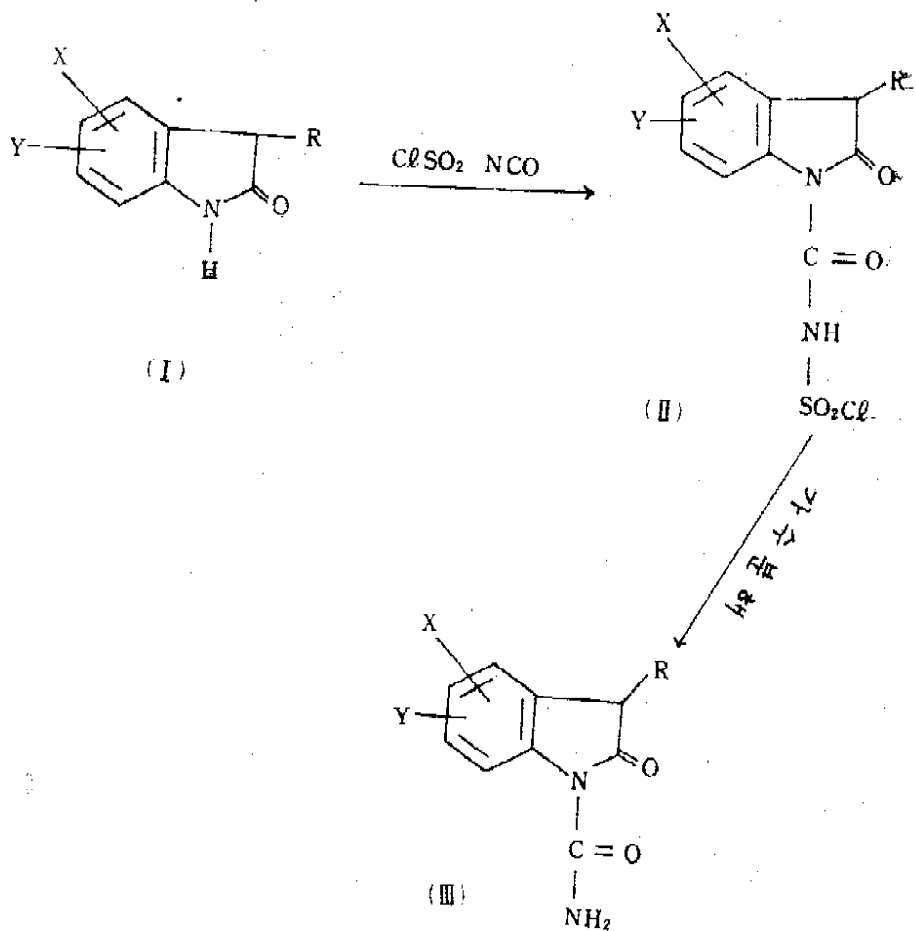
본 발명은 2-옥스인돌을 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시켜 신규의 N-클로로설포닐-2-옥스인돌-1-카복스아미드를 생성시킨후, 이를 가수분해하여 2-옥스인돌-1-카복스아미드를 생성시킴을 특징으로 하여, 진통 및 소염제 제조시의 중간체로 유용한 2-옥스인돌-1-카복스아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다.

클로로설포닐 이소시아네이트를 아민을 포함한 여러가지의 친핵체와 반응시켜 이들의 N-클로로설포닐아미도(CISO₂NHCO)유도체를 제조한후, 계속해서 이 유도체를 가수분해시켜 아미드를 제조하는 방법은 문헌[Graf., Angew. Chem. Internat Edit, 7, 175(1968); Rasmussen et al., Chem. Rev. 389-390(1976); Szabo, Aldrichimica Acta 10, 23(1977)]에 기술되어 있다.

적절한 (2-우레이도페닐)아세트산을, 예를들면 트리플루오로아세트산무수물/트리플루오로아세트산을 사용하여 폐환시켜 2-옥스인돌-1-카복스 아미드를 제조하는 방법은 본원과 동시에 출원된 "진통 및 소염제인 3-치환된 2-옥스인돌-1-카복스 아미드"란 명칭의 사울. 비. 카딘(Saul B.Kadin)의 미합중국 특허원 DPC(Ph)6795A에 기술되어 있다.

본 발명의 방법은 시판물질을 출발물질로 하여 일반식(III)의 2-옥스인돌-1-카복스아미드를 고수율 및 고순도로 제조하는 개선된 방법을 나타낸다.

본 발명은 일반식(I)의 2-옥스인돌을 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시켜 일반식(II)의 신규한 중간체 N-클로로설포닐-2-옥스인돌-1-카복스 아미드를 제조한후, 이를 가수분해시켜 일반식(III)의 2-옥스인돌-1-카복스 아미드를 제조하는 신규한 방법을 제공한다. 중간체 및 최종생성물을 제조하는 방법은 다음과 같이 표시된다.



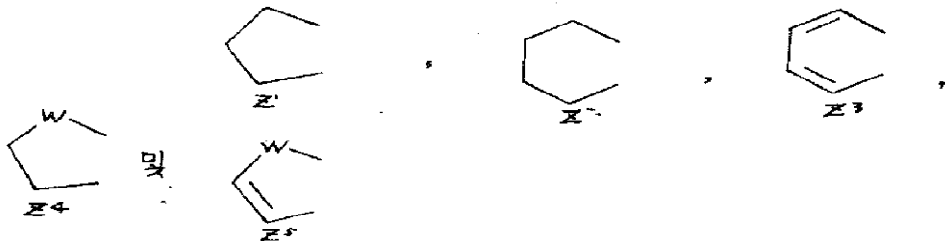
상기식에서,

X는 수소, 플루오르, 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 알킬설피닐, 탄소수 1 내지 4의 알킬설포닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2 내지 4의 알카노일, 벤조일, 테노일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도 및 각 알킬기중의 탄소수가 각각 1 내지 3인 N, N-디알킬설파모일로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

Y는 수소, 플루오르, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹중에서 선택되거나 ;

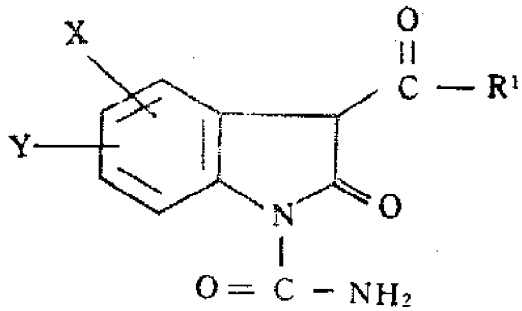
X와 Y가 함께 4, 5-, 5, 6-또는 6, 7-메틸렌디옥시 그룹 또는 4, 5-, 5, 6-또는 6, 7-에틸렌디옥시 그룹을 형성하거나 ;

X와 Y가 인접한 탄소원자에 결합되어 있을 경우, 이들은 함께 2가 기 Z를 형성하며, 여기에서 Z는



산소 또는 황이다)로 이루어진 그룹중에서 선택되고 ; R는 수소 또는 -CO-R¹이며, 여기에서 R¹은 다음 단락에서 정의하는 바와 같다.

R이 수소인 일반식(III)의 화합물은 일반식(IV)의 진통 및 소염성 화합물 제조용으로 유용한 중간체이다.



(IV)

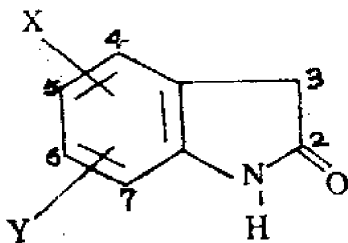
상기식에서,

X 및 Y는 상기 정의한 바와같고 ;

R¹는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 4내지 7의 사이클로알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 알킬그룹의 탄소수가 1 내지 3인 페닐알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1 내지 3인(치환된 페닐)알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1 내지 3인 페녹시알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1 내지 3인(치환된 페녹시)알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1내지 3인(티오펜옥시)알킬, 나프틸, 비사이클로[2. 2. 1]헵탄-2-일, 비사이클로[2. 2. 1]헵트-5-엔-2-일 및 $-(CH_2)_n-Q-R^0$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기에서 상기 언급된 치환된 페닐, (치환된 페닐)알킬 및 (치환된 페녹시)알킬상의 치환체는 플루오르, 클로로, 브로모, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹중에서 선택되고 ; n은 0, 1 또는 2이며 ; Q는 푸란, 티오펜, 피롤, 피리졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 1, 2, 3-티아디아졸, 1, 3, 4-티아디아졸, 1, 2, 5-티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 벤조[b]푸란 및 벤조[b] 티오펜으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물로부터 유도된 2가지이고 ; R⁰는 수소, 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이다.

바람직한 일반식(IV)의 화합물은(i) X 및 Y중 하나는 수소이고, 다른 하나는 5-또는 6-클로로, 플루오로 또는 트리플루오로메틸이거나 ; (ii) X는 5-클로로 또는 5-플루오로이며, Y는 6-클로로 또는 6-플루오로인 화합물이다. 이러한 화합물들은 이들 이외의 다른 일반식(IV)화합물에 비해 높은 수준의 진통 및 소염활성을 나타낸다.

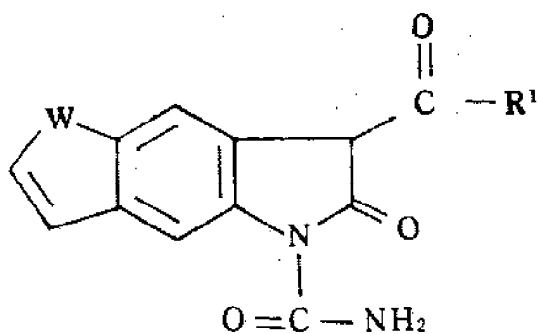
그러므로 본 발명의 방법은 X, Y 및 R¹이 상기 정의한 바와같은 일반식(IV)의 진통 및 소염성 화합물을 제조하는데 유용하다. 이들 화합물은 일반식(V)의 비사이클릭 아마이드인 2-옥스인들의 유도체이다.



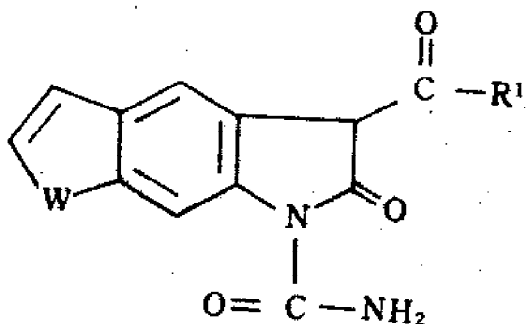
(V)

더욱 특히, 이러한 진통 및 소염제는 2-옥스인들의 1-위치에 카복사아미도치환제, $-C(=O)-NH_2$ 을, 3-위치에는 아실치환제, $-C(=O)-R^1$ 를 가지며, 벤조환은 X 및 Y그룹에 의해 추가로 치환될 수 있다. X 및 Y는 상기 정의한 바와같고 특정한 1가 치환체일 수 있거나, X 및 Y가 벤조환상의 인접한 탄소원자상에 위치할 경우에는 메틸렌디옥시그룹, $-OCH_2-O-$ 또는 에틸렌디옥시그룹, $-OCH_2CH_2-O-$ 을 나타낼 수 있다. 또한 X와 Y가 2-옥스인들의 벤조환의 인접한 탄소원자에 부착되어 있을 경우에는 2가 유니트 Z를 형성할 수 있으며, 이렇게 되면 Z는 그가 부착되어 있는 탄소원자와 함께 융합된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭환을 형성한다.

Z에 대한 특정한 2가 그룹(즉 Z¹ 내지 Z⁵)은 이미 기술하였다. 따라서 Z가 Z¹일 경우에는 X와 Y는 그들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 융합된 사이클로 펜텐환을 나타내며 ; Z가 Z⁵일 경우에는 X와 Y는 그들이 부착되어 있는 탄소와 함께 융합된 푸란 또는 티오펜환을 나타낸다. 또한 Z가 Z⁴ 또는 Z⁵일 경우에는 Z그룹은 2개의 가능한 방법중 하나의 방법으로 부착될 수 있다. 즉, 예를들어, X와 Y가 C-5와 C-6위치에 존재하고 이들이 Z⁵를 형성할 경우, 일반식(IV)의 화합물은 일반식(IV-I) 및 (IV-II)의 화합물을 모두 포함한다.



(IV-I)



(IV-II)

일반식(III)의 화합물은 전술한 2단계 반응계열에 의해 일반식(I)의 적절한 2-옥스인돌로부터 제조한다. 필요한 2-옥스인돌(R=H)은 본 분야의 전문가에게 공지된 방법에 의해 제조한다. 다음 참고문헌에는 여러가지의 2-옥스인돌의 제법이 기술되어 있다[참조 : "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Indoles, Part Two, Edited by Houlihan, Wiley-Interscience, N. Y., pp. 142-143, (1973) ; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Second Edition, Edited by S. Coffey ; Vol. IV-A, Elsevier Scientific Publishing Company, pp. 448-450, (1973) ; Walker, J. Am. Chem. Soc., 77, 3844-3850(1955) ; Wright et al., J. Am. Chem. Soc., 78, 221-224(1956) ; McEvoy et al., J. Org. Chem. 38, 3350(1973) ; Gassman et al., J. Org. Chem., 42, 1340(1977) ; Beckett et al., Tetrahedron 24, 6093(1968) ; Protiva et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 44, 2108(1979) ; and U. S. Patents Nos. 3, 882, 236 ; 4, 006, 161 and 4, 160, 032]. 또한 대표적인 지환된 2-옥스인돌의 제법도 상기문헌에 기술되어 있다.

R가 $-CO-R^1$ (여기에서 R^1 은 상기 정의한 바와 같다)인 일반식(I)의 출발물질은 R가 수소인 일반식(I)의 적절한 화합물을 본 분야의 전문가에게 공지된 방법에 의해 아실화시켜 제조한다. 예를들면 아실잔기 $-CO-R^1$ 은 표준방법에 따라 저급-알칸올용매의 알칼리금속염(예 : 나트륨에톡사이드) 존재 하에 저급-알칸올 용매(예 : 에탄올)중에서 일반식(I)의 화합물을 일반식 $R^1-C(=O)-OH$ 의 적절한 산의 활성 유도체와 반응시켜 도입한다. 사용될 수 있는 일반식 $R^1-C(=O)OH$ 의 산의 대표적인 유도체에는 산염화물, 일반식 $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^1$, $R^1-C(=O)-O-C(=O)-R^3$ 및 $R^1-C(=O)-O-C(=O)-OR^4$ 의 산무수물 및 일반식 $R^1-C(=O)-OR^4$ 의 단순 알킬에스테르가 포함되며, 여기에서 R^3 는 3급 부틸과 같은 벌기저분 자량 알킬그룹이고, R^4 는 저분자량알킬그룹이다. 통상적으로 일반식 $R^1-C(=O)-OH$ 의 산유도체는 약간의 과량으로 사용하며, 알콕사이드염은 통상적으로 전술한 일반식 $R^1-C(=O)OH$ 의 산유도체를 기준으로 하여 1 내지 2몰당량의 양으로 존재한다. 일반식 $R^1-C(=O)OH$ 의 산유도체와 R 이 수소인 일반식(I)의 화합물 사이의 반응은 통상적으로 0 내지 25°C에서 시작되며, 그후 반응혼합물은 일반적으로 50 내지 130°C로 가열하고, 바람직하게는 약 80°C에서 반응을 완결시킨다. 이러한 조건하에서 반응 시간은 수시간(예 : 2시간) 내지 수일 이하(예 : 2일)인 것이 통상적이다. 그후 반응혼합물을 냉각시키고 과량의 물로 희석하여 산성화시킨다. 다음에 R가 $-CO-R^1$ 인 일반식(I)의 생성물을 여과에 의해 또는 표준용매추출방법에 의해 회수할 수 있다.

본 발명방법에 제1단계인, 적절한 2-옥스인돌과 클로로설포닐 이소시아네이트와의 반응은 반응-불활성 용매매질, 즉 클로로설포닐 이소시아네이트 또는 일반식(II)의 2-옥스인돌-1-클로로설포닐아미드 생성물과 반응하지 않는 용매중에서 수행한다. 전술한 용매는 반응물을 완전히 용해시킬 필요가 없다. 대표적인 용매로는 디에틸에테르 및 디이소프로필에테르같은 디알킬에테르 ; 벤젠, 크실렌 및 톨루엔같은 방향족 탄화수소 ; 메틸렌클로라이드 및 클로로포름같은 염화탄화수소 및 아세토니트릴 이 있다.

반응은 통상적으로 -20°C 내지 사용 용매의 환류온도 범위의 온도에서 수행한다. 통상적으로 25°C 내지 110°C의 온도가 바람직하다. 필요한 경우에는 -70°C 미만의 온도를 사용할 수 있다. 그러나 0°C 미만의 온도는 실제적인 이유로 피한다.

2-옥스인돌과 클로로설포닐 이소시아네이트를 통상적으로 클로로설포닐 이소시아네이트의 동몰량 내지 30% 과량범위의 몰비율, 즉 1 : 1 내지 1 : 1.3으로 반응시킨다. 이보다 더 많은 과량의 클로로

설포닐 이소시아네이트는 전혀 이득이 없는 것으로 보이며, 경제적인 이유로 사용하지 않는다.

이와같이 생성된 일반식(II)의 클로로설폰아미드 유도체는 필요한 경우 분리시킬 수 있거나, 분리시키지 않고 동일 반응기내에서 직접 일반식(III)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 중간체인 일반식(II)의 클로로설폰아미도 화합물의 본 분야의 전문가에게 공지된 방법, 예를들면 여과, 용매의 증발 또는 추출에 의해 수행한다.

제2의 반응단계인, 일반식(II)의 클로로설폰 아미도 유도체의 가수분해는 일반식(II)의 화합물을 분리시키거나, 분리시키지 않고 물, 수성산 또는 수성염기로 처리하여 수행한다. 물만은 통상적으로 가수분해단계가 2상계를 포함하는 경우에도 가수분해제로서 바람직하다. 가수분해의 속도는 반응물의 용해도 문제는 어떤 것이든지 해결할만큼 충분히 빠르다. 또한 광범위 반응의 관점에서 볼때 물을 사용하므로 다른 가수분해방법보다 더욱 경제적이다.

가수분해제로서 수성 무기 또는 유기산의 사용은 때로는 2상반응계의 개발문제를 해결해준다. 이는 종종 수성아세트산을 사용하는 경우이다. 산의 양은 가수분해단계에 중요하지는 않다. 이 산의 양은 동물량 미만 내지 동물량 이상의 범위일 수 있다. 사용되는 분의 농도도 중요하지 않다. 통상적으로 수성산을 가수분해 단계에 사용할 경우에는, 일반식(II)화합물 1몰당 약 0.1몰의 산 내지 3몰 이하의 산을 사용한다. 취급의 용이성을 위하여 통상적으로 약 1몰 내지 6몰의 산농도를 사용한다. 일반식(II)의 중간체를 분리시키고 단일상 가수분해 혼합물이 필요한 경우에는 종종 수성산의 사용이 필요하다. 대표적인 산으로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 포름산, 시트르산 및 벤조산이 있다.

일반식(IV)의 화합물은 ROI 수소이고 X 및 Y가 상기 정의한 바와같은 일반식(III)의 적절한 2-옥스인 돌-1-카복사미드 화합물로부터 제조한다. 이는 2-옥스인돌핵의 3-위치에 치환체-C(=O)-R¹을 부착시켜 수행한다. -C(=O)-R¹ 치환체는 전술한 일반식(III)의 화합물을 일반식 R¹-C(=O)OH의 카복실산의 활성유도체와 반응시켜 부착한다. 반응은 불활성 용매중에서 전술한 일반식(III)의 화합물은 1 내지 4 당량의 염기성 물질 존재하에 동물량 또는 약간 과량의 일반식 R¹-C(=O)OH 화합물의 활성유도체로 처리시킴으로써 수행한다. 불활성 용매는 하나 이상의 반응물을 용해시키며, 반응물 또는 생성물과 불리하게 상호작용하지 않는 용매이다. 그러나 실제로 N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 또는 디메틸설포사이드같은 극성의 비양성 자성 용매를 통상 사용한다. 일반식 R¹-C(=O)OH의 산을 활성화시키는 통상적인 방법을 사용한다. 예를들면 산할라이드(예 : 산클로라이드), 대칭적인 산무수물 R¹-C(=O)-O-C(=O)-R¹, 차단된 저분자량 카복실산과의 혼합된 산무수물 R¹-C(=O)-O-C(=O)-R³ (여기에서 R³는 3급-부틸과 같은 벌키 저급-알킬그룹이다) 및 혼합된 카복실산-카본 산무수물 R¹-C(=O)-O-C(=O)-OR⁴ (여기에서 R⁴는 저분자량 알킬그룹이다)을 모두 사용할 수 있다. 또한 N-하이드록시석신이미드 및 N-하이드록시프탈이미드에스테르같은 N-하이드록시이미드에스테르 ; 4-니트로페닐에스테르 ; 티올페닐에스테르같은 티올에스테르 및 2, 4, 5-트리클로로페닐에스테르 등을 사용할 수도 있다. 또한 R¹이 헤테로아릴그룹(예 : 푸릴)인 경우에는, R⁴가 저분자량알킬그룹(예 : 에틸)인 일반식R¹-C(=O)-OR⁴의 간단한 알킬에스테르는 때때로, ROI 수소인 일반식(III)의 2-옥스인돌 화합물의 3-위치에 -C(=O)-R¹ 치환체를 부착시킬때, 일반식 R¹-C(=O)OH의 산이 활성유도체로서 사용할 수 있다.

ROI 수소인 일반식(III)의 화합물과 일반식 R¹-C(=O)OH의 산이 활성유도체 사이의 반응에서는 다양한 염기성 물질을 사용할 수 있다. 그러나 바람직한 염기성 물질로는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘 및 4-(N, N-디메틸아미노)피리딘과 같은 3급아민이 있다.

ROI 수소인 일반식(III)의 화합물과 일반식 R¹-C(=O)-OH 산의 활성유도체 사이의 반응은 통상적으로 -10 내지 25°C의 온도범위에서 수행한다. 30분 내지 수시간의 반응시간이 통상적이다. 반응말기에 반응매질을 통상적으로 물로 희석하고 산성화시킨다음 여과시켜 생성물을 회수할 수 있다. 생성물은 재결정화와 같은 표준방법에 의해 정제할 수 있다.

일반식(IV)화합물의 진통제 활성은 마우스에서 2-페닐-1, 4-벤조퀴논(PBQ)을 투여하여 유도된 복부 긴장의 차단을 나타냄으로써 입증되었다. 사용방법은 문헌(Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98 : 729-731, 1957 및 Milne and Twomey and Actions, 10 : 31-37, 1980)의 방법을 기본으로 한다. 이 실험에서 사용되는 마우스는 체중 18 내지 20g의 카워드(carworth) 숫컷, 알비노(albino) CF-1균주이다. 모든 마우스는 약물 투여 및 시험하기전에 하루방동안 단식시킨다.

일반식(IV)의 화합물을 에탄올(5%), 에멀퍼(emulpor) 620(폴리옥시에틸렌지방산에스테르의 혼합물, 5%) 및 염수(90%)로 이루어진 비히클중에 용해시키거나 현탁시킨다. 이 비히클은 또한 대조군으로서 기여한다. 용량은 상용대수척도(즉, ...0.32, 1.0, 3.2, 10, 32...mg/kg)이다. 투여경로는 경구이며, 마우스 kg당 10ml의 일정한 투여용량을 유지하도록 농도를 변화시킨다. 전술한 밀론 및 투오메이의 방법은 효능을 결정하는데 사용된다. 마우스를 화합물로 경구 처리하고, 1시간후에 PBQ 2mg/kg을 복강내 투여한다. 다음에 각각의 마우스를 가운루사이드실에 즉시 넣고 PBQ 투여한지 5분후에 시작하여 그후 5분동안 복부수축의 수를 기록한다. 진통보호의 정도(% MPE)는 같은날에 동시에 실시한 대조군동물실험으로부터의 수에 대한 복부수축의 억제력을 기준으로 하여 계산한다. 적어도 4회의 측정(N≥5)에 의하여 MPE₅₀(대조군 수준의50%의 복부수축을 감소시키는 용량의 최대 추정치)의 산출을 위한 용량-반응 데이터를 얻는다.

일반식(IV)의 화합물의 소염제 활성은 표준의 케라게닌-유도된 랫트-풋 부종(food edema)실험을 기본으로 하는 방법(winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111 : 544, 1963)에 의해 랫트에서 입증되었다.

체중 150g 내지 190g의 마취되지 않은, 성숙한, 숫컷, 알비노 랫트를 수를 세고 체중을 달고, 우측 과에 잉크점을 표시한다. 각각의 랫트의 발을 잉크점 부분까지 정확하게 수은중에 액침시킨다. 수은은 스탠담 프레스어 트랜스듀서(Statham Pressure Transducer)에 연결된 유리실린더 중에 함유된다. 트랜스듀서로부터의 생성물을 마이크로 볼타계에 대조군 유닛을 통해 주입한다. 액침된 발에 의해 치환된 수은의 용적을 읽는다. 약물을 음식물에 의해 공급한다. 약물 투여한지 1시간 후에 표시한 발의 발바닥 조직에 0.05ml의 1% 케라케닌 용액을 주사하여 부종을 유발시킨다. 그후 즉시 주사한 발의 용적을 측정한다. 케라케닌을 주사한지 3시간후의 발용적의 증가는 개별적인 반응을 나타낸다.

일반식(IV)의 화합물의 진통활성은 통증, 예를 들면 수술의 통증 및 외상의 통증을 억제하기 위한 인간을 포함하는 포유동물에 일시적 투여하는데 유용하게 한다. 전술한 화합물의 소염활성은 관절염증, 특히 류머티스관절염과 같은 염증성 질병을 억제하기 위하여 인간을 포함하는 포유동물에 장기적 투여하는데 유용하게 한다.

일반식(IV)의 화합물이 전술한 목적중 한가지 목적으로 사용될 경우에는, 이는 포유동물 환자에게 단독으로 또는 바람직하게는 표준약제학적 관행에 따라 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합한 약제학적 조성물로 경구 또는 비경구방법(정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 국소방법을 포함)에 의해 투여할 수 있다.

일반식(IV)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 있어서 담체대 활성성분의 중량비는 통상적으로 1 : 4 내지 4 : 1의 범위이며, 바람직하게는 1 : 2 내지 2 : 1의 범위일 수 있다. 그러나 어떠한 경우에는 선택되는 비율은 활성성분의 용해도, 예상용량 및 정밀한 투여경로와 같은 인자에 의존할 수 있다.

경구사용할 경우 전술한 일반식(IV)의 화합물은 정제 또는 캡셀제의 형태로, 또는 수용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 통상적으로 사용되는 정제용 담체에는 락토오스 및 옥수수 전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트같은 윤활제를 통상적으로 가한다. 캡셀 용량형태에 유용한 희석제로는 락토오스 및 건조옥수수 전분이 있다. 수성현탁제를 경구적으로 사용할 필요가 있을 경우에는 활성성분을 유효제 및 현탁제와 혼합한다. 필요한 경우 특정한 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 사용할 경우 활성성분의 멸균용액을 보통 제조하고 이용액의 pH를 적절히 조화시키고 완충화시킨다. 정맥내 사용할 경우에는 용질의 전농도는 제제가 등장성이 되도록 조정해야만 한다.

일반식(IV)의 화합물을 환자에 사용할 경우 처방의에 의해 결정되는 일일용량은 각 환자의 나이, 체중 및 반응성 뿐아니라 환자의 증상의 경중에 따라서 변화시킬 수 있다. 그러나 통증을 제거하기 위한 일시적 투여의 경우에는 대부분의 경우에 효과적인 용량은 필요에 따라 0.1 내지 1.0g일 수 있다 (예 : 4시간 내지 6시간마다). 소염제와 같은 장기적 투여의 경우에는 대부분의 경우 효과적 용량은 일일 0.5 내지 3.0g이며 1회 또는 수회로 나누어 투여한다. 한편 어떤 경우에는 이러한 한계치를 벗어난 용량을 사용하는 것이 필요할 수 있다.

다음 실시예 및 제조에는 본 발명을 구체적으로 설명할 목적으로만이 제공하는 것이다. 어떠한 시도도 이러한 실시예 및 제조의 수율을 최적화하지 못했다.

[실시예 1]

2-옥스인돌-1-카복사미드

클로로설포닐 이소시아네이트(1.20g, 8.4 밀리몰)을 에테르(30ml)중의 2-옥스인돌(0.94g, 7.1 밀리몰)의 혼합물에 가하고 반응물을 실온에서 20시간동안 교반시킨다. 에테르를 진공중에서 제거하고 잔사를 물(10ml) 및 1N 염산(10ml)으로 처리한다. 에틸아세테이트(125ml)를 가하고 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 에틸아세테이트상을 분리하고 1N염산(1×50ml)으로 세척하고 염수(100ml)로 2회 세척한후 황산마그네슘으로 건조시킨다. 농축시키면 0.97g(77%)의 조생성물이 생성된다. 에탄올로부터 재결정시키면 0.18g(용점 : 178° 내지 180°C)을 얻는다.

[실시예 2]

2-옥스인돌-1-카복사미드

톨루엔(160ml)중 2-옥스인돌(5.86g, 44.0 밀리몰)의 혼합물을 1시간동안 공비시켜 톨루엔을 건조시킨다. 다음에 클로로설포닐 이소시아네이트(7.47g, 52.8 밀리몰)를 가한다. 즉시 염화수소가 방출된다. 혼합물을 15분간 교반시키고 환류시킨후 실온으로 냉각시킨다. 물(50ml)을 냉각된 혼합물에 가하고 (약간의 염화수소가 처음에 방출된다). 혼합물을 1.5시간동안 교반시킨다. 형성된 고체를 여과시켜 수집하여 건조시킨다(4.10g). 여액을 에틸아세테이트(100ml)로 추출하고 생성된 추출물을 염수(100ml)로 2회 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 감압하에 추출물을 증발시키면 4.16g의 고체가 수득된다. 합한 고체를 아세트니트릴(200ml)중에 용해시키고 이어서 감압하에 농축시켜 약 75ml가 되게 하여 재결정시킨다. 분리된 소량의 무정형물질을 여과하고 여액을 탈색시키고 감압하에 농축시켜 약 50ml의 용적이 되게 한후 시딩시킨다. 분리된 암적색 결정을 여과시키고 건조시킨다(3.0g : 38%). 이 물질은 실시예 1의 생성물과 동일하다.

[실시예 3]

2-옥스인돌-1-카복사미드

톨루엔(150ml)중의 2-옥스인돌(13.3g, 0.10몰)의 슬러리에 클로로설포닐 이소시아네이트(15.6g, 0.11몰)를 가하고 반응혼합물을 약 10분동안 스팀욕하에 가열한다(약 3분 이내에 투명한 용액이 생성되고 이어서 거의 즉시 점전이 형성된다). 다음에 이를 빙용하에 30분간 냉각시키고 고체를 여과하고 공기중 건조시킨다

이렇게 얻은 클로로설포나미드 중간체를 아세트산/물의 2 : 1 혼합물(240ml)에 가하고 생성된 슬러

리를 스팀용하에 10분간 가열한다. 이를 빙욕하에 냉각시키고 형성된 회색고체를 여과시키고 공기중 건조시킨다. 모액을 농축시켜 생성된 찌꺼기를 여과시켜 제거하여 1.2g의 생성물을 얻는다. 합한 고체를 약 250ml의 에탄올로부터 재결정화시키면 11.48g(65%)이 생성된다. 이 물질은 실시예 1의 생성물과 동일하다.

[실시예 4]

6-플루오르-5-메틸-2-옥스인돌-1-카복사아미드

6-플루오르-5-메틸-2-옥스인돌(1.0g, 6.0밀리몰), 클로로설포닐 이소시아네이트(1.03g, 7.3밀리몰), 톨루엔(30ml)로부터 실시예 2의 방법에 따라 표제화합물을 제조할 수 있다. 가수분해단계를 위해 물(5ml)을 사용한다. 수득량=0.58g, 46%, 융점 : 200 내지 203°C C₁₀H₉N₂O₂F에 대한 원소분석 :

계산치 : C, 57.69 ; H, 4.36 ; N, 13.46

실측치 : C, 57.02 ; H, 4.41 ; N, 12.85

클로로설포나미드 중간체의 시료는 가수분해전에 제거하고 정확한 질량 측정을 위해 질량스펙트럼분석을 행한다 :

C₁₀H₉N₂O₂SCl : 307.9848

[실시예 5 내지 13]

치환된-2-옥스인돌-1-카복사아미드

다음 화합물들은 적절히 치환된-2-옥스인돌을 출발물질로 하여 실시예 3의 방법에 따라 제조할 수 있다

실시예	2-옥스인돌			CSI	용액	중간체	
	X	Y	g.			g.	HP(°C)
5	5-CH ₃	H	11.51	12.2	150	16	
6	5-OCIL ₆	H	8.15	7.78	100	8.4	
7	4-Cl	H	5.03	4.67	85		149-50
8	5-Cl	H	10.0	9.8	200	15.8	163
9	6-Cl	H	4.18	3.89	85		165.6 (분해)
10	5-F	H	10.0	10.3	100	16	
11	5-CF ₃	H	4.4	3.4	45	6.5	
12	4-CH ₃	5-CH ₃	4.8	4.7	45	8.8	
13	5-CH ₃	6-CH ₃	1.6	1.6	15	2.8	

실시예	가수분해 ml HOAC/H ₂ O	2-옥스인돌-1-카복사아미드 생성물			계산치			실측치		
		g.	수율 %	융점(°C)	C	H	N	C	H	N
5	120/160	7.3	49	215-6 (분해)						
6	80/40	7.3	70	191-2						
7	45/25	3.64	58	201-2 ^a	51.32	3.35	13.30	51.04	3.26	13.24
8	50/5	9.8	46.8	211 (분해)	51.32	3.35	13.30	51.14	3.48	13.21
9	41/21	4.09	78	221-2 (분해)	51.32	3.35	13.30	51.07	3.30	13.31
10	50/100	6.7	52.3	198 ^b	55.67	3.64	14.13	56.25	3.79	14.53
11	20/40	3.4	63.3	214.5 ^b	49.19	2.89	11.48	48.90	3.05	11.50
12	25/50	4.08	65.6	222 (분해)	64.69	5.92	13.72	64.57	5.94	13.64
13	8/17	1.3	68.7	214.5 ^c	64.69	5.92	13.72	64.52	6.67	13.68

- a 에탄올로부터 재결정화함
- b 아세토니트릴로부터 재결정화함
- c 아세트산으로부터 재결정화함

[실시예 14]

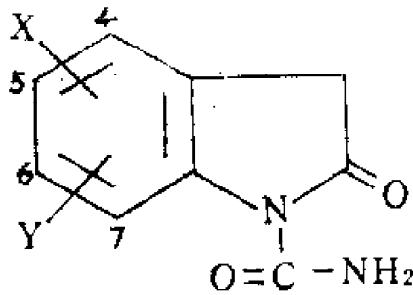
5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌-1-카복사아미드

5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌-1-카복사아미드는 5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌을 클로로설포닐 이

소시아네이트와 반응시키고 이어서 실시예 3의 방법을 사용하여 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다. 생성물은 아세트산으로부터 재결정화한 후 237 내지 238°C(분해)에서 용해한다.

[실시예 15]

적절한 2-옥스인돌을 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시키고 이어서 실시예 3의 방법을 사용하여 가수분해시키면 다음과 같은 트리사이클릭 화합물을 제조할 수 있다.



X 및 Y*

4-CH₂-CH₂-CH₂-5

5-CH₂-CH₂-CH₂-6

6-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-7

5-CH=CH-CH=CH-6

5-O-CH₂-CH₂-6

5-CH₂-CH₂-O-6

5-S-CH₂-CH₂-6

5-O-CH=CH-6

5-S-CH=CH-6

5-CH=CH-S-6

★ 이 칼럼에서, 식의 왼편의 수는 식의 왼편말단이 2-옥스인돌핵에 부착되는 점을 나타내며, 오른편의 수는 식의 오른편 말단이 2-옥스인돌핵에 부착되는 점을 나타낸다.

[실시예 16]

6-메틸티오-2-옥스인돌-1-카복사미드

클로로설포닐 이소시아네이트(5.66g, 0.04몰)를 아세토니트릴(60ml)중의 6-메틸티오-2-옥스인돌(6.0g, 0.033몰)의 슬러리에 5° 내지 10°C에서 가한다. 반응혼합물을 1시간동안 교반시킨다. 다음에 물(100ml)을 10분간 잘 교반시키면서 이 혼합물에 가한다. 수성용액을 에틸아세테이트(600ml)로 추출시키고 이어서 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 회색 고체를 수득하고 이를 아세토니트릴로부터 재결정시킨다 수득량=3.0g. 모액으로부터 추가로 0.71g의 생성물을 얻는다. 총수득량=3.71g(50.6%) ; 융점 : 176° 내지 179°C.

[실시예 17]

5, 6-디메톡시-2-옥스인돌-1-카복사미드

실시예 16의 방법에 따라 5, 6-디메톡시-2-옥스인돌(8.0g, 0.042몰), 클로로설포닐 이소시아네이트(7.08g, 0.05몰) 및 아세토니트릴(75ml)로부터 표제 화합물을 제조할 수 있다. 에틸 아세테이트 추출물 증발시 얻는 조생성물을 아세토니트릴/아세트산(1 : 1)으로부터 재결정화한다.

수득량=6.02g(60%) ; 융점 206.5° 내지 209°C

이와 유사하게 5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌-1-카복사미드는 5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌로부터 제조할 수 있다.

[실시예 18]

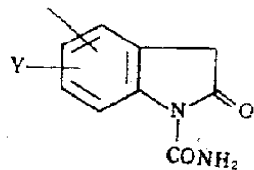
6-트리플루오로메틸-2-옥스인돌-1-카복사미드

아세토니트릴(80ml)중의 6-트리플루오로메틸-2-옥스인돌(8.0g, 0.04몰)의 슬러리에 클로로설포닐 이소시아네이트(6.65g, 0.047몰)를 가하고 혼합물을 45분동안 교반시킨다. 다음에 물(100ml)을 가하고 수성 혼합물을 1시간동안 교반시킨다. 형성된 침전을 여과 제거하고 아세토니트릴로부터 재결정화하여 0.92g의 표제화합물을 얻는다. 여액을 에틸아세테이트를 함유하는 수성반응혼합물(300ml)로부터 추출하고 이어서 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시킨후 이를 감압하에 증발시켜 추가의 생성물을 얻는다. 아세토니트릴로부터 재결정시켜 추가의 생성물(2.2g)을 얻는다.

추가 생성물(1.85g)은 아세토니트릴 재결정화로부터 얻은 모액을 혼합하고 감압하에 농축시켜 회수한다. 총수득량=4.97g(51%) 용점 : 207.5° 내지 210°C

[실시에 19 내지 24]

적절한 치환된 2-옥스인돌을 사용하는 것 외에는 실시에 18의 방법을 반복함으로써 다음 화합물들을 제조할 수 있다.



실시예	2-옥스인돌			CSI	용매	중간체	가수분해	2-옥스인돌-1-카복사미드 생성물		
	X	Y	g.	g.	ml.	용점(°C)	가수분해제 -물(ml)	g.	수율 %	용점(°C)
19	4-SCH ₃	H	2.25	2.26	25		20	1.62	56	181-4
20	6-F	H	1.06	0.99	15	141.5-143°	15	1.21	94.5	191.5-194
21	6-Br	H	3.75	2.97	40	158-161°	40	2.50	58	205-8
22	5-NO ₂	H	1.1	1.13	30	232-235°	5	0.52	38.5	201-5
23	5-F	6-Cl	1.59	1.42	55 ^a		20	1.02 ^b	52°	229-31
24	5-F	6-F	3.0	2.98	13		15	2.60	72	198-201

a 용매로서 톨루엔을 사용

b NMR은 생성된 이성체 4-클로로-5-플루오르-2-옥스인돌-1-카복사미드를 나타낸다(출발물질 이성체 혼합물)

c 톨루엔용매를 증발시키면 추가로 0.59g(수율 84%)이 수득된다.

[실시에 25]

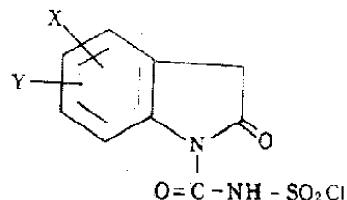
3-(2-푸로일)-6-플루오르-2-옥스인돌-1-카복사미드

실시에 18의 방법을 따라서, 3-(2-푸로일)-6-플루오르-2-옥스인돌(0.30g, 1.2밀리몰), 클로로설포닐 이소시아네이트(0.20g, 1.4밀리몰), 아세토니트릴(15ml) 및 물로부터 표제화합물을 수율 17%로 제조할 수 있다. 수득량=0.060g, 용점 231 내지 235°C

[실시에 26]

치환된 2-옥스인돌-1-클로로설포나미드

반응물로서 적절한 치환된 2-옥스인돌을 사용하여 실시에 16의 방법을 수행한다. 가수분해단계전에 고체가 존재할 경우에는 여과시키거나 ;침전이 형성되지 않을 경우에는 소량의 반응 혼합물로부터 증발시킴으로써 중간체 클로로설포닐 유도체를 회수할 수 있다. 다음에 이렇게 수득한 중간체의 시료에 대해 정확한 질량을 측정한다.



2-옥스인돌			CSI	ml용매	중 간 체	
X	Y	g.	g.		화 학 식	정확한 질량
6-F	H	1.5	1.70	15	C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ FSCl	291.9721
6-CF ₃	H	0.5	0.35	10 ^a	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₄ F ₃ SCl	341.3693
5-F	6-Cl	1.59	1.42	55 ^a	C ₉ H ₅ N ₂ O ₄ FSCl ₂	326.9340
5-NO ₂	H	1.75	0.35	55 ^a	C ₉ H ₅ H ₂ O ₄ SCl	318.9675
6-Br	H	0.40	0.31	5 ^a	C ₉ H ₅ N ₂ O ₄ SBrCl	351.8863
5-OCH ₃	6-OCH ₃	1.0	0.85	12	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₄ SCl	344.0034
6-SCH ₃	H	0.20	0.18	3 ^a	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ S ₂ Cl	319.9636
4-SCH ₃	H	0.20	0.18	3 ^a	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ S ₂ Cl	319.9696
6-F	5-CH ₃	0.16	0.14	10 ^a	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₄ FClS	307.9848

a=톨루엔을 용매로서 사용함.

[실시에 27]

6-페닐-2-옥스인돌-1-카복사아미드

100ml의 톨루엔과 25ml의 테트라 하이드로 푸란과의 혼합물중의 4.5g(21.5밀리몰)의 6-페닐-2-옥스인돌에 5°C 서 교반시키면서 2.2ml(25.8밀리몰)의 클로로설포닐 이소시아네이트를 가한다. 0 내지 5°C에서 1시간동안 계속 교반한후 100ml의 물을 가한다. 여과시켜 고체를 회수하고 이를 40ml의 빙초산과 80ml의 물의 혼합물에 가한다. 생성된 혼합물 100°C에서 1시간동안 가열하고 냉각시키고 여과한다. 잔사를 건조시켜 3.1g의 표제 화합물을 수득한다. 융점 : 188 내지 189°C.

[실시에 28]

5-벤조일-2-옥스인돌-1-카복사아미드

10.1g(42밀리몰)의 5-벤조일-2-옥스인돌, 4.4ml(51밀리몰)의 클로로설포닐 이소시아네이트와 300ml의 테트라하이드로푸란의 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반한 후 용매를 진공 증발시켜 제거한다. 잔사를 150ml의 빙초산과 300ml의 물에 가하고 생성된 혼합물을 2시간동안 환류 가열시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고 상등액을 경사시켜 제거한다. 잔류하는 고우상 잔사를 아세트니트릴하에 분쇄하여 고체를 얻고 이를 여과시켜 회수한후 n-프로판올과 아세트니트릴 1 : 1 혼합물로부터 재결정화한다. 4.1g의 표제화합물이 고체로서 수득된다. 융점 : 210 내지 211°C.

[실시에 29]

실시에 28의 방법에 따라 5-아세틸-2-옥스인돌 및 5-(2-테노일)-2-옥스인돌을 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시키고, 이어서 수성아세트산에 의해 가수분해시키면 다음 화합물을 각각 수득할 수 있다 : 5-아세틸-2-옥스인돌-1-카복사아미드, 수율 34%, 융점 : 225°C(분해)(CH₃CN로부터) 및 5-(2-테노일)-2-옥스인돌-1-카복사아미드, 수율 51%, 융점 200°C(분해)(CH₃OH/CH₃CN로부터)

[실시에 30]

3-(2-테노일)-5-클로로-2-옥스인돌-1-카복사아미드

15ml의 무수 아세트니트릴중의 1.5g(5.4밀리몰)의 3-(2-테노일)-5-클로로-2-옥스인돌의 슬러리에 0.52ml(5.9밀리몰)의 클로로설포닐 이소시아네이트를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 소량의 시료를 분리시키고 여과하고 진공 증발시켜 융점 166 내지 169°C의 N-클로로설포닐 3-(2-테노일)-5-클로로-2-옥스인돌-1-카복사아미드를 소량 수득한다. 나머지의 반응 혼합물에 30ml의 물을 교반하면서 서서히 가하고 1시간동안 계속 교반시킨다. 다음에 반응 혼합물을 얼음조각을 함유하는 50ml의 1N염산중에 붓고 생성된 혼합물을 20분동안 교반시킨다. 여과시켜 황색 고체를 회수하고 물과 디소프로필에 테르로 세척하고 빙초산으로부터 재결정화하여 첫번째 생성물인 200mg의 표제화합물(융점 : 213 내지 215°C)을 얻는다. 첫번째 생성물이 회수되는 모액에 추가의 황색고체를 침전시킨다. 이 황색 고체를 여과시켜 두번째 생성물인 470mg의 표제화합물을 얻는다. 두번째 생성물을 빙초산으로부터 재결정화하고 첫번째 생성물과 합하여 빙초산으로부터 재결정화한다. 280mg의 표제화합물이 수득된다. 융점 : 232 내지 234°C.

[제조예 1]

5-클로로-2-옥스인들

930ml의 에탄올중 100g(0.55몰)의 5-클로로이사틴의 교반된 슬러리에 40ml(0.826몰)의 하이드라진 수화물을 가하면 적색 용액이 생성된다. 이 용액을 3.5시간동안 환류 가열하면 침전이 나타난다. 반응 혼합물을 방배 교반후 침전을 여과시키면 황색 고체로서 5-클로로-3-하이드라조노-2-옥스인들을 수득하며 이를 진공 오븐중에서 건조시킨다. 건조된 고체의 중량은 105.4g이다.

다음에 건조된 고체를 10분동안에 900ml의 무수에탄올 중의 125.1g의 나트륨 에톡사이드의 용액에 소량씩 가한다. 생성된 용액을 10분동안 환류 가열한 후 진공 농축시켜 고무상 고체가 되게 한다. 고무상 고체를 400ml의 물중에 용해시키고 이렇게 얻은 수용액을 활성탄으로 탈색시킨후 11의 물과 얼음조각을 함유하는 180ml의 농염산과의 혼합물중에 붓는다. 황갈색 고체가 침전되며, 이를 여과시켜 수집하고 물로 충분히 세척한다. 고체를 건조시킨후 이를 디에틸 에테르로 세척한다. 최종적으로 이를 에탄올로부터 재결정화하면 48.9g의 표제화합물[융점 : 193 내지 195°C(분해)]이 수득된다.

이와 유사한 방법으로 5-메틸이사틴을 하이드라진수화물, 이어서 에탄올중의 나트륨에톡사이드로 처리하여 5-메틸-2-옥스인들로 전환시킬 수 있다. 생성물은 173 내지 174°C에서 녹는다.

[제조예 2]

4, 5-디메틸-2-옥스인들 및 5, 6-디메틸-2-옥스인들

3, 4-디메틸아닐린은 문헌("Organic Syntheses", Collective Volume I, page 327)의 방법을 사용하여 클로랄 수화물 및 하이드록실 아민과의 반응에 의해 3, 4-디메틸이소니트로소 아세트 아닐리드로 전환시킨다. 3, 4-디메틸 이소니트로소 아세트아닐리드를 베이커 등의 방법[Baker et al., Journal of Organic chemistry, 17, 149(1952)]에 따라 황산에 의해 폐환시켜 4, 5-디메틸이사틴(융점 : 225 내지 226°C) 및 5, 6-디메틸이사틴(융점 : 217 내지 218°C)을 얻는다.

제조예 1의 방법에 따라 4, 5-디메틸이사틴을 하이드라진 수화물로 처리하고, 이어서 에탄올중의 나트륨 에톡사이드에 의해 처리하여 4, 5-디메틸-2-옥스인들(융점 : 245.5 내지 247.5°C)로 전환시킬 수 있다.

이와 유사한 방법으로 5, 6-디메틸이사틴을 제조예 1의 방법을 따라 하이드라진 수화물로 처리하고, 이어서 에탄올중의 나트륨에톡사이드로 처리하여 5, 6-디메틸-2-옥스인들(융점 : 196.5 내지 198°C)로 전환시킬 수 있다.

[제조예 3]

4-클로로-2-옥스인들 및 6-클로로-2-옥스인들

A. 이소니트로소-3-클로로아세트아닐리드

21의 물중의 113.23g(0.686몰)의 클로랄 수화물의 교반된 용액에 419g(2.95몰)의 황산나트륨을 가하고, 이어서 89.25g(0.70몰)의 3-클로로아닐린, 62ml의 농염산 및 500ml의 물로부터 제조한 용액을 가한다. 진한 침전이 형성된다. 다음에 반응 혼합물에 500ml 물중의 155g(2.23몰)의 하이드록시 아민용액을 교반시키면서 가한다. 계속 교반시키고 반응혼합물을 서서히 가온시키고, 약 6시간동안 11의 물을 추가로 가하여 교반을 촉진시키면서 60 내지 75°C로 유지한다. 다음에 반응혼합물을 냉각시키고 여과시켜 침전을 회수한다. 습윤 고체를 건조시켜 136g의 이소니트로소-3-클로로아세트아닐리드를 얻는다.

B. 4-클로로이사틴 및 6-클로로이사틴

70°C로 예열된 775ml의 농황산에 반응 매질을 75 내지 85°C의 온도로 유지하게 하는 속도록 136g의 이소니트로소-3-클로로 아세트아닐리드를 교반하면서 가한다. 모든 고체의 첨가를 완료한 경우 반응 혼합물을 90°C에서 추가로 30분간 가열한다. 다음에 반응혼합물을 냉각시키고 21의 얼음상에 교반시키면서 서서히 붓는다. 온도를 실온 미만으로 유지하기 위해 필요한 경우 얼음을 추가로 가한다. 적색-오렌지색 침전이 형성되며 이를 여과시켜 회수하고 물로 세척한후 건조시킨다. 생성되는 고체를 21의 물중에 슬러리화시킨후 이용액에 700ml의 3N 수산화나트륨 용액을 첨가시킨다. 이 용액을 여과한후 농염산을 가하여 pH를 8로 조정한다. 이 점에서 80부의 물과 20부의 농염산의 혼합물 120ml를 가한다. 침전된 고체를 여과시켜 회수하고 물로 세척한후 건조시켜 50g의 조 4-클로로이사틴을 얻는다. 4-클로로이사틴을 회수한 여액은 농염산을 사용하여 다시 산성화하여 pH를 0이 되게하면 추가 침전이 형성된다. 여과시켜 이 침전을 회수하고 물로 세척한후 건조시켜 43g의 조 6-클로로이사틴을 얻는다.

조 4-클로로이사틴을 아세트산으로부터 재결정화하여 258 내지 259°C에서 용해되는 43.3g의 물질을 얻는다.

조 6-클로로이사틴을 아세트산으로부터 재결정화하여 261 내지 262°C에서 용해되는 36.2g의 물질을 얻는다.

C. 4-클로로-2-옥스인들

350ml의 에탄올중의 43.3g 4-클로로이사틴의 교반된 슬러리에 17.3ml의 하이드라진 수화물을 가한 후 반응 혼합물을 2시간동안 환류 가열한다. 반응혼합물을 냉각시키고, 여과시켜 침전을 회수하여 43.5g의 4-클로로-3-하이드라조노-2-옥스인들(융점 : 235 내지 236°C)을 얻는다.

450g의 무수 에탄올중의 22g의 나트륨의 교반된 용액에 43.5g의 4-클로로-3-하이드라조노-2-옥스인들을 조금씩 가하고 생성되는 용액을 30분동안 환류 가열한다. 다음에 냉각된 용액을 고무상으로 농축시키고 이 고무상을 400ml의 물중에 용해시키고 활성탄을 사용하여 탈색시킨다. 생성되는 용액을 11의 물과 45ml의 농염산과의 혼합물에 붓는다. 형성된 침전을 여과시켜 회수하고 건조시킨후 에탄

올로부터 재결정화하여 22.4g의 4-클로로-2-옥스인돌(융점 : 216 내지 218℃, 분해)을 얻는다.

D. 6-클로로-2-옥스인돌

전술한 C의 방법을 따라서 36.2g의 6-클로로이사틴을 하이드라진 수화물과 반응시키고 이어서 에탄올중에서 나트륨 에톡사이드와 반응시켜 14.2g의 6-클로로-2-옥스인돌(융점 : 196 내지 198℃)을 제조할 수 있다.

[제조예 4]

5, 6-디플루오로-2-옥스인돌

제조예 3의 A 및 B와 유사한 방법으로 3, 4-디플루오로아닐린을 클로랄수화물 및 하이드록실아민과 반응시키고, 이어서 황산에 의해 폐환시켜 5, 6-디플루오로 이사틴을 제조할 수 있고, 이를 제조예 1과 유사한 방법으로 하이드라진 수화물과 반응시키고, 이어서 에탄올중에서 나트륨에톡사이드와 반응시켜 표제화합물(융점 : 187 내지 190℃)을 제조할 수 있다.

[제조예 5]

5-플루오로-2-옥스인돌

200ml의 디클로로메탄중에 11.1g(0.1몰)의 4-플루오로 아닐린을 교반시킨 용액에 -60 내지 -65℃에서 25ml의 디클로로메탄중에 10.8g(0.1몰)의 3급-부틸 하이포클로라이드를 용해시킨 용액을 적가한다.

-60 내지 -65℃에서 10분동안 계속 교반한후 25ml의 디클로로 메탄중에 13.4g(0.1몰)의 에틸 2-(메틸티오)아세테트를 용해한 용액을 적가한다. -60℃에서 1시간동안 교반한후 -60 내지 -65℃에서, 25ml의 디클로로메탄중에 11.1g(0.1몰)의 트리에틸아민을 용해한 용액을 적가한다. 냉각조를 제거하고 100ml의 물을 가하여 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨다. 상을 분리하고 유기상을 염화나트륨 포화용액으로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시키고 진공 증발시킨다. 잔사를 350ml의 디에틸 에테르에 용해시키고 여기에 40ml의 2N염산을 가한다. 이 혼합물을 실온에서 방배 교반한다. 상을 분리하고 에테르상을 물로 세척하고 이어서 염화나트륨 포화용액으로 세척한다. 황산나트륨 상에서 건조시킨 에테르상을 진공중 증발시켜 17g의 황갈색 고체를 얻고 이를 이소프로필 에테르로 처리한다. 다음에 고체를 에탄올로부터 재결정화하여 5.58g의 5-플루오로-3-메틸티오-2-옥스인돌(융점 : 151.5 내지 152.5℃)을 얻는다.

C₉H₉ONFS에 대한 원소분석

계산치 : C, 54. 80 ; H, 4. 09 ; N, 7. 10%

실측치 : C, 54, 74 ; H, 4. 11 ; N, 7. 11%

전술한 5-플루오로-3-메틸티오-2-옥스인돌(986mg, 5.0밀리몰)의 시료를 50ml의 무수 에탄올중의 2숫갈의 라네이(Raney)니켈에 가한후 반응 혼합물을 2시간동안 환류가열한다. 경사시켜 촉매를 제거하고 무수에탄올로 세척한다. 혼합한 에탄올 용액을 진공중에서 증발시키고 잔사를 디클로로메탄중에 용해시킨다. 디클로로메탄용액을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공 증발시켜 475mg의 5-플루오로-2-옥스인돌(융점 : 121 내지 134℃)을 얻는다.

유사한 방법으로 4-트리플루오로메틸아닐린을 3급-부틸하이포클로라이트, 에틸 2-(메틸티오)아세테이트 및 트리에틸아민과 반응시키고, 이렇게 얻은 3-티오메틸-5-트리플루오로메틸-2-옥스인돌을 라네이니켈로 환원시켜 5-트리플루오로메틸 2-옥스인돌(융점 : 189.5 내지 190.5℃)을 제조할 수 있다.

[제조예 6]

6-플루오로-5-메틸-2-옥스인돌

11.62g(57.6밀리몰)의 N-(2-클로로아세틸)-3-플루오로-4-메틸아닐린과 30.6g(229.5밀리몰)의 무수염화알루미늄의 밀접 혼합물을 210 내지 220℃로 가열한다. 4시간후 반응 혼합물을 냉각시킨후 100ml의 1N염산 및 50ml의 얼음을 가한다. 황갈색 고체가 형성되며, 이를 여과시켜 수집하고 수성에탄올로부터 재결정화한다. 각각 4.49g, 2.28g 및 1.0g의 중량을 갖는 3그룹의 생성물을 수득한다. 처음 2개의 그룹은 이성체(4-플루오로-5-메틸 및 6-플루오로-5-메틸-2-옥스인돌)의 혼합물을 함유한다. 중량 1.0g의 그룹은 또한 물로부터 재결정화하여 280mg의 표제화합물(융점 : 168.5 내지 171℃)을 얻는다.

[제조예 7]

6-페닐-2-옥스인돌

3.46(0.072몰)의 수소화나트륨에 50ml의 디메틸설폭사이드를 가하고 이어서 10ml의 디메틸 설폭사이드중에 8.2ml(0.072몰)의 디메틸 말로네이트를 용해한 용액을 교반시키면서 적가한다. 적가완료후 1 시간동안 계속 교반한후 50ml의 디메틸설폭사이드중에 10g(0.036몰)의 4-브로모-3-니트로디페닐을 용해한 용액을 가한다. 반응 혼합물을 1시간동안 100℃로 가열하고 냉각시킨후 5g의 염화암모늄을 함유하는 빙수의 혼합물에 붓는다. 이렇게 얻은 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 추출액을 염화나트륨용액으로 세척하고 황산마그네슘을 사용하여 건조시킨다. 진공증발시켜 오일을 얻고, 이를 실리콘겔을 사용하여 크로마토그래피 시킨후 에탄올로부터 재결정화하여 6g의 디메틸 2-(3-니트로-4-디페닐)-말로네이트(융점 : 82 내지 83℃)를 얻는다.

상기 니트로 화합물의 일부(5g)를 50ml의 테트라하이드로푸란과 10ml의 메탄올의 혼합물 중에서 5kg/cm²의 압력하에 백금 촉매상에서 수소로 환원시켜 상응하는 아민을 얻는다. 이 아민을 16시간동

안 에탄올 중에서 환류시킨후 용매증발시켜 생성물을 회수하고 메탄올로부터 재결정화하여 1.1g의 에틸 6-페닐-2-옥스인돌-1-카복실레이트(융점 : 115 내지 117°C)을 얻는다.

상기 에틸에스테르(1.0g)와 100ml의 6N염산을 3시간동안 환류가열한 후 3시간 실온에서 방치시킨다. 여과시켜 고체를 수집하여 700mg의 6-페닐-2-옥스인돌(융점 : 175 내지 176°C)을 얻는다.

[제조예 8]

5-아세틸-2-옥스인돌

95ml의 2황화 탄소에 27g(0.202몰)의 염화알루미늄을 가하고 이어서 5ml의 2황화탄소중에 3ml(0.042 몰)의 아세틸 클로라이드를 용해한 용액을 교반하면서 적가한다. 5분동안 계속교반한 후 4.4g(0.033 몰)의 2-옥스인돌을 가한다. 생성된 혼합물을 4시간동안 환류 가열하고 냉각시킨다. 2황화탄소를 경사시켜 제거하고 여과시켜 회수한다. 건조후 3.2g의 표제화합물(융점 : 225 내지 227°C)을 얻는다.

상기 방법에 따라 염화알루미늄 존재하에서 2-옥스인돌을 벤조일 클로라이드 및 2-테노일 클로라이드와 반응시켜 다음 화합물을 제조할 수 있다 :

5-벤조일-2-옥스인돌, 융점 : 203 내지 205°C(CH₃ OH로부터) 및 5-(2-테노일)-2-옥스인돌, 융점 : 211 내지 213°C(CH₃CN으로부터)

[제조예 9]

5-브로모-2-옥스인돌은 2-옥스인돌의 브롬화에 의해 제조할 수 있다. [참조 : Beckett et al., Tetra-hedron, 24, 6093(1968) 및 Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society, 67, 1656(1945)].

5-n-부틸-2-옥스인돌은 제조예 1의 방법에 따라 5-n-부틸이사틴을 하이드라진 수화물과 반응시키고 이어서 에탄올 중에서 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 5-n-부틸이사틴은 제조예 3의 A 및 B의 방법에 따라 4-n-부틸아닐린을 클로랄수화물 및 하이드록실아민으로 처리하고, 이어서 황산에 의해 폐환시켜 제조할 수 있다.

5-에톡시-2-옥스인돌은 3-하이드록시-6-니트로-톨루엔을 표준방법에 의해 3-에톡시-6-니트로-톨루엔으로 전환시키고(아세톤중의 탄산칼륨 및 에틸요다이드), 이어서 3-에톡시-6-니트로톨루엔을 베케트 등에 의해 기술된 방법[Beckett et al., Tetrahedron, 24, 6093(1968), 3-메톡시-6-니트로톨루엔을 5-메톡시-2-옥스인돌로 전환시키는 방법]에 의해 5-에톡시-2-옥스인돌로 전환시켜 제조할 수 있다. 5-n-부톡시-2-옥스인돌은 에틸 요다이드 대신에 n-부틸요다이드를 사용하는 것을 제외하고는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

5, 6-디메톡시-2-옥스인돌은 월커의 방법[Walker, Journal of the American Chemical Society 77, 3844(1955)]에 의해 제조할 수 있다.

7-클로로-2-옥스인돌은 미합중국 특허 제3, 882, 236호에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다.

4-티오메틸-2-옥스인돌 및 6-티오메틸-2-옥스인돌은 미합중국 특허 제4, 006, 161호에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 5-n-부틸티오-2-옥스인돌은 4-부틸티오아닐린을 3-메틸티오 아닐린 대신에 사용하는 것을 제외하고는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

5, 6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌은 맥에보이등의 방법[McEvoy et al., Journal of Organic Chemistry, 38, 3350(1973)]에 의해 제조할 수 있다. 5,6-메틸렌디옥시-2-옥스인돌은 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 문헌[Protiva et al., Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, 44, 2108(1979) and United States Patent No. 4, 160, 032]에 따라 제조할 수 있다.

6-트리플루오로메틸-2-옥스인돌은 문헌[Simet, Journal of Organic Chemistry, 28, 3580(1963)]에 따라 제조할 수 있다.

6-메톡시-2-옥스인돌은 문헌[Wieland et al., Chemische Berichte, 96, 253(1963)]에 따라 제조할 수 있다.

5-니트로-2-옥스인돌은 문헌[Sumpter et al., Journal of the American Chemical Society, 76, 499(1945)]의 방법에 의해 제조할 수 있다.

5-사이클로프로필-2-옥스인돌 및 5-사이클로헥실-2-옥스인돌은 제조예 1의 방법에 따라 5-싸이클로프로필이사틴 및 5-사이클로헥실 이사틴을 각각 하이드라진 수화물과 반응시키고, 이어서 에탄올중에서 나트륨 메톡사이드와 반응시킨다. 5-사이클로프로필이사틴 및 5-사이클로헥실 이사틴은 제조예 3의 A 및 B의 방법에 따라 4-사이클로프로필아닐린 및 4-사이클로헥실 아닐린을 각각 클로랄수화물 및 하이드록실아민으로 처리하고, 이어서 황산에 의해 폐환시켜 제조할 수 있다.

[제조예 10]

5-아미노-2-옥스인돌-1-카복사미드

110ml의 N, N-디메틸포름아미드 중에 5-니트로-2-옥스인돌-1-카복사미드를 용해한 용액에 0.5g의 10% 팔라듐탄소를 가하고, 생성된 혼합물을 4kg/cm²의 최소압력에서 수소 대기하에 수소 방출이 중단될 때까지 진탕시킨다. 여과시켜 촉매를 제거하고, 여액을 염수로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출한다. 이 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 진공중에 증발시켜 흑색오일을 얻고 이를 물로 용해시킨후 고체화시킨다. 황색고체로서 표제화합물 3.0g(융점 : 189 내지 191°C)이 수득된다.

[제조예 11]

3-(2-푸로일)-2-옥스인돌

150ml의 에탄올중에 5.5g(0.24몰)의 나트륨을 교반시킨 용액에 실온에서 13.3g(0.10몰)의 2-옥스인돌을 가한다. 생성되는 슬러리를 방욕 온도로 냉각시킨후 15.7g(0.12몰)의 2-푸로일클로라이드를 10내지 15등분안에 적가한다. 방욕을 제거하고 100ml의 에탄올을 추가로 가한후 반응 혼합물을 7시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 방배 방치한 후 고체를 여과시킨다. 이 고체를 400ml의 물에 가하고 생성된 혼합물을 농염산을 사용하여 산성화한다. 혼합물을 얼음으로 냉각시키고 여과시켜 고체를 수집한다. 고체잔사를 150ml의 아세트산으로부터 재결정화하여 8.3g의 황색 결정(융점 : 209 내지 210°C, 분해)을 얻는다.

$C_{13}H_9O_3N$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 68.72 ; H, 3.99 ; N, 6.17%

실측치 : C, 68.25 ; H, 4.05 ; N, 6.20%

상기 방법을 사용하여 2-옥스인돌을 적절한 산클로라이드와 반응시킴으로써 다음 생성물을 제조할 수 있다 :

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

3-(2-[2-티에닐]아세틸)-2-옥스인돌, 융점 : 191 내지 192.5°C, 수율 38% ; 및

3-(2-페녹시아세틸)-2-옥스인돌, 융점 : 135 내지 136°C, 수율 42%

[제조예 12]

3-(3-푸로일)-2-옥스인돌

200ml의 에탄올중에 2.8g(0.12몰)의 나트륨을 교반시킨 용액에 13.3g(0.10몰)의 2-옥스인돌을 가하고, 이어서 16.8g의 에틸 3-푸로에이트를 가한다. 이 혼합물을 47시간동안 환류 가열하고 냉각시킨 후 용매를 진공 증발시켜 제거한다. 잔사를 200ml의 에테르로 처리하고 고체를 여과시켜 수집하여 제거한다. 여액을 진공 증발시키고 잔사를 이소프로필로 처리하고 여과시켜 회수한다. 고체를 250ml의 물중에 현탁시킨후 이를 농황산에 의해 산성화시킨다. 이 혼합물을 교반시켜 고체를 생성시키고 여과시켜 이를 회수한다. 이 고체를 아세트산으로부터 재결정화하고 이어서 아세토니트릴에 의해 재결정화하여 705mg의 표제화합물(융점 : 185 내지 186°C)을 수득한다.

$C_{13}H_9O_3N$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 68.72 ; H, 3.99 ; N, 6.17%

실측치 : C, 68.72 ; H, 4.14 ; N, 6.14%

[제조예 13]

5-클로로-3-(2-테노일)-2-옥스인돌-1-카복사미드

200ml의 N, N-디메틸포름아미드중에 21.1g(0.1몰)의 5-클로로-2-옥스인돌-1-카복사미드 및 26.9g(0.22몰)의 4-(N, N-디메틸아미노) 피리딘을 교반시킨 슬러리를 방욕 온도로 냉각시킨후, 50ml의 N, N-디메틸포름아미드중에 16.1g(0.11몰)의 2-테노일 클로라이드를 용해한 용액에 적가한다. 30분동안 계속 교반한후, 반응 혼합물을 1l의 물과 75ml의 3N염산의 혼합물중에 붓는다. 생성된 혼합물을 방욕으로 냉각시킨후 고체를 여과시켜 수집한다. 이 고체를 1800ml의 아세트산으로부터 재결정화하여 26.6g의 표제화합물을 솜털같은 황색결정(융점 : 230°C, 분해)으로서 얻는다.

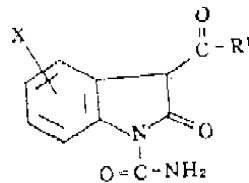
$C_{14}H_9ClN_2O_3S$ 에 대한 원소분석

계산치 : C, 52.42 ; H, 2.83 ; N, 8.74%

실측치 : C, 52.22 ; H, 2.81 ; N, 8.53%

[제조예 14]

제조예 13의 방법에 따라 적절한 2-옥스인돌-1-카복사미드를 일반식 $R_1-CO-Cl$ 의 필요한 산 클로라이드와 반응시켜 다음 화합물을 제조할 수 있다.



X	R ¹	용점(°C) ^{1,2}	원소분석					
			계산치(%)			실측치(%)		
			C	H	N	C	H	N
5-Cl	2-푸릴	234d	55.18	2.98	9.20	55.06	3.09	9.32
5-Cl	2-(2-티에닐)메틸	240d ³	53.81	3.31	8.37	53.40	3.31	8.37
6-Cl	2-푸릴	218-219	55.19	2.98	9.19	54.89	2.90	9.23
6-Cl	2-티에닐	201-202	52.44	2.83	8.74	51.86	3.03	8.61
6-Cl	2-(2-티에닐)메틸	219-220	53.83	3.31	8.37	53.70	3.45	8.38
5-F	2-푸릴	232d	58.94	3.15	9.72	57.99	3.13	9.70
5-F	2-티에닐	231d	55.23	2.98	9.21	55.49	3.00	9.28
5-F	2-(2-티에닐)메틸	243d	56.59	3.48	8.80	56.76	3.48	8.81
6-F	2-푸릴	230.5-233.5	58.33	3.13	9.75	57.73	3.04	9.72
6-F	2-티에닐	117.5-120.5	55.26	2.96	9.21	55.14	2.91	9.15
6-F	3-(2-티에닐)메틸	214.5-217	56.61	3.48	8.80	55.97	3.52	8.65
5-CF ₃	2-푸릴	235.5d	53.26	2.68	8.28	52.84	2.96	8.17
5-CF ₃	2-티에닐	212.5d	50.85	2.56	7.91	50.43	2.72	7.90
5-CF ₃	3-(2-티에닐)메틸	223.5d	52.17	3.01	7.61	51.72	3.37	7.45
6-CF ₃	2-푸릴	206-208	53.26	2.68	8.28	52.87	3.03	8.27
6-CF ₃	2-티에닐	177-180	50.86	2.56	7.91	50.69	2.75	7.96

1 모든 화합물은 달리 언급이 없는 경우에는 아세트산으로부터 재결정화된다.

2 이 칼럼에서 문자 "d"는 그 화합물이 용융분해됨을 나타낸다.

3 N, N-디메틸포름아미드로부터 재결정화함.

[제조예 15]

5-클로로-3-아세틸-2-옥스인돌-1-카복사아미드

15ml의 N, N-디메틸포름아미드중에 842mg(4.0밀리몰)의 5-클로로-2-옥스인돌-1-카복사아미드 및 1.08g(8.8밀리몰)의 4-(N, N-디메틸아미노)피리딘을 교반시킨 슬러리를 빙욕온도로 냉각시킨후, 5ml의 N, N-디메틸포름아미드중에 449mg(4.4밀리몰)의 아세트산 무수물을 용해한 용액을 적가한다. 30분간 계속 교반시킨후 반응 혼합물을 75ml 물과 3ml의 3N 염산과의 혼합물중에 붓는다. 생성된 혼합물을 빙욕해서 냉각시키고 여과시켜 고체를 회수한다. 아세트산으로부터 고체를 재결정화하여 600mg의 승털같은 연분홍색 결정(용점 : 237.5°C, 분해)을 얻는다.

C₁₁H₉ClN₂O₃에 대한 원소분석

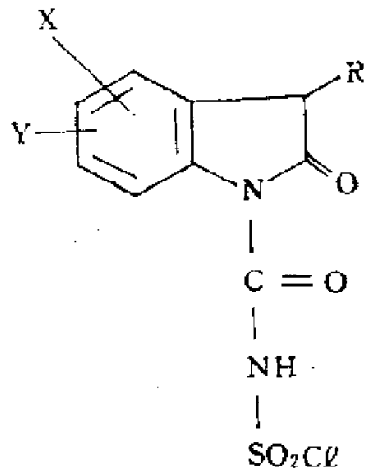
계산치 : C, 52.29 ; H, 3.59 ; N, 11.09%

실측치 : C, 52.08 ; H, 3.63 ; N, 11.04%

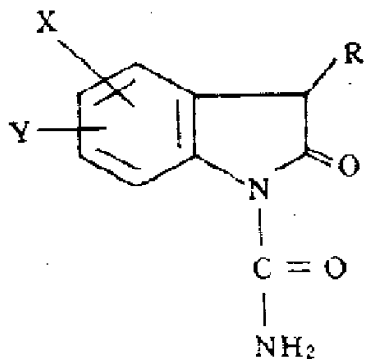
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 화합물을 가수분해시킴을 특징으로 하여 일반식(III)의 화합물을 제조하는 방법.



(II)



(III)

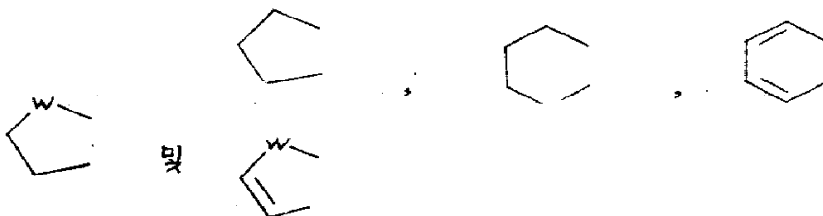
상기식에서

X는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1내지 4의 알킬, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 알킬티오, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 4의 알킬설피닐, 탄소수 1 내지 4의 알킬설포닐, 니트로, 페닐, 탄소수 2내지 4의 알카노일, 벤조일, 탄소수 2 내지 4의 알칸아미도, 벤즈아미도 또는 각 알킬기중의 탄소수가 각각 1내지 3인 N, N-디알킬설파모일이며,

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

X와 Y가 함께 4, 5-, 5, 6- 또는 6, 7-메틸렌디옥시그룹 또는 4, 5-, 5, 6-또는 6, 7-에틸렌디옥시그룹을 형성하거나 ;

X 와 Y가 인접한 탄소원자에 결합되어 있을 경우, 이들은 함께 2가지 Z를 형성하며, 여기에서 Z는



Z는
또는 황이다)중에서 선택되고 ;

(여기에서 W는 산소

R은 수소 또는 $-CO-R^1$ 이며, 여기에서

R^1 은 탄소수 1내지 6의 알킬, 탄소수 3내지 7의 사이클로알킬, 탄소수 4내지 7의 사이클니알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 알킬그룹의 탄소수가 1내지 3인 페닐알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1내지 3인(치환된 페닐)알킬, 알킬그룹 탄소수가 1내지 3인 페녹시알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1내지 3인(치환된 페녹시)알킬, 알킬그룹의 탄소수가 1내지 3인(티옥페녹시)알킬, 나프틸, 비사이클로[2. 2. 1]헵탄-2-일, 비사이클로[2. 2. 1]헵트-5-엔-2-일 또는 $-(CH_2)_n-Q-R^0$ 이고, 여기에서 상기 언급된 치환된 페닐, (치환된 페닐)알킬 및 (치환된 페녹시)알킬상의 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1

내지 4의 알킬, 탄소수 1내지 4의 알콕시 또는 트리플루오로메틸이며 ;

n은 0, 1 또는 2이고 ;

Q는 푸란, 티오펜, 피롤, 피아졸, 이미다졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 1, 2, 3-티아디아졸, 1, 3, 4-티아디아졸, 1, 2, 5-티아디아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피라진, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 벤조[b]푸란 및 벤조[b]티오펜중에서 선택된 화합물로부터 유도된 2가지이고 ;

R⁰는 수소, 또는 탄소수 1내지 3의 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X 및 Y가 각각 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1내지 4의 알킬, 탄소수 1내지 4의 알콕시, 탄소수 1내지 4의 알킬티오, 니트로 또는 트리플루오로메틸이거나 ;

X 및 Y가 함께 4-, 5-, 6- 또는 6-, 7-메틸렌디옥시그룹을 형성하고 ;

R가 수소 또는 -CO-R¹이며, 여기에서

R¹이 탄소수 1내지 6의 알킬, 탄소수 3내지 7의 사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 페닐알킬, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 페녹시알킬, 알킬의 탄소수가 1내지 3인(치환된 페녹시)알킬, 푸릴, 티에닐, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 알킬푸릴, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 알킬티에닐, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 푸릴알킬, 알킬의 탄소수가 1내지 3인 티에닐알킬 또는 비사이클로[2. 2. 1]헵탄-2-일이고, 여기에서 상기 언급된 치환된 페닐그룹 및 치환된 페녹시 그룹상의 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모, 탄소수 1내지 4의 알킬 및 탄소수 1내지 4의 알콕시로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 가수분해를 실질적으로 물만을 사용하여 수행함을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 가수분해를 수성무기 또는 유기산을 사용하여 수행함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 무기 또는 유기산이 염산, 황산, 인산, 아세트산, 포름산, 시트르산 및 벤조산중에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 무기 또는 유기산을 1몰 내지 6몰 범위의 농도로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, X가 수소, 5-클로로, 5-플루오로 또는 5-트리플루오로메틸이고 ; X가 수소, 6-클로로, 6-플루오로 또는 6-트리플루오로메틸이며 ; R이 수소임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, X가 5-클로로이고, Y가 수소임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, X가 수소, 5-클로로, 5-플루오로 또는 5-트리플루오로메틸이고 ; Y가 수소, 6-클로로, 6-플루오로 또는 6-트리플루오로메틸이며 ; R이 -CO-R¹이고, 여기에서 R¹이 벤질, 2-푸릴, 2-티에닐, (2-푸릴)메틸 또는(2-티에닐)메틸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, X가 5-클로로이고 ; Y가 수소이며 ; R¹이 2-티에닐임을 특징으로 하는 방법.