

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

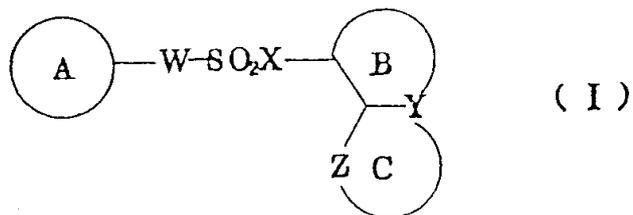
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 409/12 A61K 31/40	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년02월01일 특0174752 1998년11월06일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	특1995-701862 1995년05월10일 1995년05월10일 PCT/JP 94/01487 1994년09월08일 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 그리스 영국 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 핀란드 헝가리 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 러시아 미국 중국	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
(30) 우선권주장	93-248614 1993년09월10일 일본(JP)	특1995-704304 1995년11월17일 WO 95/07276 1995년03월16일
(73) 특허권자	에자이 가부시카가이샤 나이토 하루오	
(72) 발명자	일본국 112-88 도쿄도 분교쿠 고이시카와 4초메 6반 10고 요시노 히로시 일본국 270-11 지바켄 아비코시 츠쿠시노 2초메 4-7 야마토 다카시 일본국 305 이바라키켄 츠쿠바시 히가시아라이 34-6 그린팔레스 나카야마 306고 오카우치 다츠오 일본국 305 이바라키켄 츠쿠바시 이나리마에 9-7 츠쿠바네다이니료 203고 요시마츠 겐타로 일본국 300 이바라키켄 츠치우라시 옷토미나미 2초메 9-44 스기 나오코 일본국 305 이바라키켄 츠쿠바시 이나리마에 9-7 츠쿠바네다이니료 110고 나가스 다케시 일본국 300 이바라키켄 츠치우라시 나가쿠니 852-13 오자와 요이치 일본국 305 이바라키켄 츠쿠바시 가미히로오카 576-10 산빌리지 야마다 에이-101 고야나기 노조무 일본국 300-26 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 1초메 10-5 기토 교스케 일본국 300-26 이바라키켄 츠쿠바시 도코나이 1초메 10-8	
(74) 대리인	장용식, 정진상	

심사관 : 류종훈

(54) 이환식 헤테로환 함유 술폰아미드 유도체 및 그 제조방법

요약

하기 일반식(I)에서 표시되는, 항종양작용을 가지고 저독성 이환식 헤테로환 함유 신규 술폰아미드 및 술폰산 에스테르 유도체와 그 제조방법.



(식중, A환은 치환기를 가지고 있어도 되는 단환식 또는 이환식 방향환을, B환은 치환기를 가지고 있어도 좋은 6원환식 불포화 탄화수소 또는 질소원자를 1개 함유하는 불포화 6원 헤테로환을, C환은 치환기를 가지고 있어도 좋은 질소원자를 1 또는 2개 함유하는 5원 헤테로환을, W는 단일결합 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 를, X는 $-\text{N}(\text{R}^1)-$ 또는 산소원자를, Y는 탄소원자 또는 질소원자를, Z는 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 또는 질소원자를, R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이한 수소원자 또는 저급알킬기를 의미한다)로 표시되는 술폰아미드 유도체 및 술폰산 에스테르 유도체 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.

명세서

[발명의 명칭]

이환식 헤테로환 함유 술폰아미드 유도체 및 그 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 술폰아미드 또는 술폰산 에스테르 유도체, 그 제조법과 그 화합물을 유효성분으로 하는 의약조성물에 관한 것이다.

[종래의 기술]

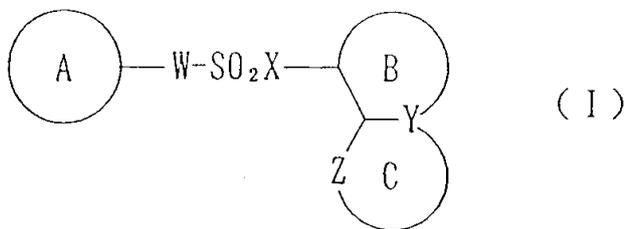
암의 화학요법제로서 종래 사용되고 있는 것으로는 알킬화제의 시클로포스파미드, 대사 길항제의 메토크세이트, 플루오로우라실, 항생물질인 아드리아마이신, 마이토마이신, 블레오마이신, 식물유래의 빈크리스틴, 에토포시드, 금속착체인 시스플라틴 등, 많은 약제가 있으나 모두 항종양효과는 불충분하여 새로운 항종양제가 개발이 절망되고 있다.

또, 방향족 술폰아미드계 항종양성 화합물로는 2-술파닐아미도쿠녹살린 유도체(US-A4931433) 및 N-(2-아닐리노-3-피라디닐) 벤젠술폰아미드 유도체 (EP-A472053)가 보고되어 있다. 방향족 술폰산 에스테르계 항종양성 화합물에 대해서는 아직 보고가 없었다.

[발명의 개시]

본 발명은 우수한 항종양활성을 가지고, 종래의 항종양성 화합물과는 기본골격이 다른 신규 술폰아미드 유도체 및 신규 술폰산 에스테르 유도체의 제공을 목적으로 한다. 또한 그 화합물의 제조법 및 그 화합물을 유효성분으로 하는 의약조성물도 제공함을 목적으로 한다. 본 발명자들은 상기 취지를 감안하여 우수한 항종양성 화합물을 구하여 예의 연구를 거듭한 결과, 이환식 헤테로환을 갖는 신규 술폰아미드 유도체 및 신규 술폰산 에스테르 유도체가 우수한 항종양활성을 가지고, 또한 저독성인 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다. 즉, 본 발명은 일반식(1)

화학식 1



(식중, A환은 치환기를 가지고 있어도 되고, 단환식 또는 이환식 방향환을, B환은 치환기를 가지고 있어도 되는 6원환식 불포화 탄화수소 또는 헤테로원자로서 질소원자를 1개 함유하는 불포화 6원 헤테로환을, C 환은 치환기를 가지고 있어도 되는 질소원자를 1 또는 2개 함유하는 5원 헤테로환을, W는 단일결합 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 을, X는 $-\text{N}(\text{R}^1)-$ 또는 산소원자를, Y는 탄소원자 또는 질소원자를, Z는 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 또는 질소원자를, R^1 및 R^2 동일 또는 다른 수소원자 또는 저급알킬기를 의미한다. 단, (1)A환이 4-메틸벤젠이고, W가 단일결합이고, X가 $-\text{NH}-$ 이고, B환이 메톡시벤젠이고, 또한 C환이 무치환의 이미다졸인 조합, (2)A환이 4-(아세트아미도)벤젠 또는 4-아미노벤젠이고, W가 단일결합이고, X가 $-\text{NH}-$ 이고, B환이 무치환의 벤젠이고, 또한 C 환이 무치환의 피라졸인 조합을 제외함)로 표시되는 술폰아미드 유도체 및 술폰산 에스테르 유도체 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

본 발명은 상기 화합물의 의약용도를 제공한다. 즉, 약리학적으로 유효량의 청구범위 제 1항 기재의 술폰아미드 유도체 또는 술폰산에스테르 혹은 그것의 약리학적으로 허용되는 염과 약리학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약조성물, 약리학적으로 유효량의 청구범위 제1항 기재의 술폰아미드 유도체 또는 술폰산 에스테르, 혹은 그것의 약리학적으로 허용되는 염을 환자에 투여함으로써 종양을 치료하는 방법, 약리학적으로 유효량의 청구범위 제 1항 기재의 술폰아미드 유도체 또는 술폰산 에스테르 혹은 그것의 약리학적으로 허용되는 염의 항종양제 제조에의 이용이다. 상기 일반식(1)에 있어서, A환이 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 좋은 단환식 또는 이환식 방향환」이란, 방향족 탄화수소, 또는 질소원자, 산소원자 및 유황원자중 적어도 1개를 함유하는 방향족 헤테로환이고, 해당 환상에는 치환기 1~3 개가 있어도 좋다. A 환에 함유되는 주된 방향환을 예시하면 피롤, 피라졸, 이미다졸, 티오펜, 푸란, 티아졸, 옥사졸, 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 나프탈렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인다졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조옥사졸, 벤즈이미다졸,

벤조피라졸, 벤조티아졸 등이 있다. 상기 방향환은 치환기 1~3개를 가지고 있어도 좋고, 치환기가 복수개 있을 경우에는 동일 또는 달라도 좋다. 치환기로는 가령, 저급알킬기 또는 저급시클로알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 수산기, 니트로기, 메르캅토기, 시아노기, 저급알킬티오기, 할로겐기, 식 $-a-b$ [식중, a는 단일결합, $-(CH_2)_k-$, $-O-(CH_2)_k-$, $-S-(CH_2)_k-$, 또는 $-N(R^3)-(CH_2)_k-$, K는 1~5의 정수를, R^3 은 수소원자 또는 저급알킬기를, b는 $-(CH_2)-d$ (식중, d는 저급알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 할로겐기, 수산기, 저급알킬티오기, 시아노기 또는 저급알콕시기를 의미한다)를 의미한다]로 표시되는 기, 식 $a-e-f$ [식중, a는 상기와 같은 의미를, e는 $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 를, f는 저급알킬기 또는 저급알콕시기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급알킬기, 트리플루오로메틸기, $-(CH_2)_m-b$ 또는 $-N(R^4)-(CH_2)_m-b$ (식중, b는 상기와 같은 의미를 나타내고, R^4 는 수소원자 또는 저급알킬기를, m은 1~5의 정수를 의미한다)를 의미한다]로 표시되는 기, 식 $-a-g-h$ [식중, a는 상기와 같은 의미를 나타내며, g는 $-C(O)-$ 또는 $-C(S)-$ 를, h는 저급알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, $-(CH_2)_n-b$ 또는 $-N(R^5)-(CH_2)_n-b$ (식중, b는 상기와 같은 의미를 나타내고, R^5 는 수소원자 또는 저급알킬기를, n은 1~5의 정수를 의미한다)를 의미한다]로 표시되는 기, 식 $-a-N(R^6)-g-i$ [식중, a와 g는 상기와 같은 의미를 나타내고, R^6 는 수소원자 또는 저급알킬기를, i는 수소원자, 저급알콕시기 또는 f(f는 상기와 같은 의미를 나타낸다)를 의미한다]로 표시되는 기, 식 $-a-N(R^7)-e-f$ (식중, a, e 및 f는 상기와 같은 의미를 나타내고, R^7 는 수소원자 또는 저급알킬기를 의미한다)로 표시되는 기, 또는 식 $-(CH_2)_p-j-(CH_2)_q-b$ (식중, j는 산소원자 또는 유황원자를 의미하고, b는 상기와 같은 의미를 나타내고, p 및 q는 동일하거나 또는 다르며 1~5의 정수를 의미한다)로 표시되는 기 등을 들 수 있다. 상기 치환예에 있어서, 아미노기가 2개의 알킬기로 치환되어 있는 경우에는 이들 알킬기가 결합하여 5 또는 6원환을 형성하고 있어도 좋다. 또, A환이 수산기 또는 메르캅토기를 갖는 항질소헤테로환일 경우에는 이 둘기가 공명구조를 취함으로써 옥소기 또는 티옥소기의 모양으로 되어 있어도 좋다.

B환을 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 되는 6원환식 불포화 탄화수소 또는 헤테로원자로서 질소원자를 1개 함유하는 불포화 6원 헤테로환」이란, 일부가 수소화되어 있어도 좋은 벤젠 또는 피리딘이고, 당해 환상에 치환기 1 또는 2 개를 가지고 있어도 되고, 치환기가 2개 있을 경우에는 동일 또는 달라져 있어도 좋다.

C환을 의미하는 「치환기를 가지고 있어도 좋은 질소원자를 1 또는 2개 함유하는 5원 헤테로환」이란, 일부가 수소화되어 있어도 좋은, 피롤, 피라졸, 이미다졸이고, 당해 환상에 치환기 1 또는 2개를 가지고 있어도 좋고, 치환기가 2개 있을 경우에는 동일 또는 달라져 있어도 좋다.

B환 및 C환이 가지고 있어도 되는 치환기로는, 가령 할로겐기, 시아노기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 수산기, 옥소기 식 $-C(O)-r$ (식중, r은 수소원자, 저급알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 저급알킬기, 저급알콕시기 또는 수산기를 의미한다.) 저급알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 트리플루오로메틸기 등을 들 수 있다.

상기 일반식(1)에 있어서, R^1 , R^2 및 A환, B환, C환이 가지고 있어도 되는 치환기의 정의중의 저급알킬기로는 탄소수 1~6의 직쇄 또는 분지상의 알킬기, 가령 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기(아밀기), 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1,2-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 1,1-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 1,1,2-트리메틸프로필기, 1,2,2-트리메틸프로필기, 1-에틸-1-메틸프로필기, 1-에틸-2-메틸프로필기 등을 의미한다. 이들중, 바람직한 기로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기 등을 들 수 있고 이들중, 가장 바람직한 기로는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기를 들 수 있다.

A환이 가지고 있어도 되는 치환기의 정의중의 저급시클로알킬기로는, 시클로프로필기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등을 들 수 있다. A환, B환, C환이 가지고 있어도 되는 치환기의 정의중의 저급알콕시기로는, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기 등 상기의 저급알킬기에서 유도되는 저급알콕시기로는 의미하나, 이들 중 가장 바람직한 기로는 메톡시기, 에톡시기를 들 수 있다. 또 할로겐원자로는 불소원자, 염소원자, 브롬원자 등을 들 수 있다.

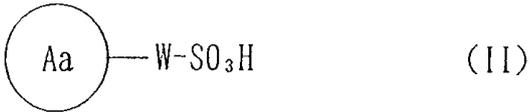
상기 일반식(1)에서 표시되는 술폰아미드 유도체 또는 술폰산에스테르 유도체는 산 또는 염기와 염을 형성하는 경우도 있다. 본 발명은 화합물(1)의 염도 포함한다. 산과의 염으로는, 가령 염산염, 브롬화수소산염, 황산염 등의 무기산염이나 아세트산, 락트산 숙신산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 벤조산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 유기산과의 염을 들 수 있다. 또, 염기와 염으로는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 등의 무기염, 트리에틸아민, 아르기닌, 리신 등의 유기염과의 염을 들 수 있다.

또, 이들 화합물의 수화물은 물론 광학이성체가 존재할 경우는 그들 모두가 포함된다는 것은 말할 것도 없다. 또 본 발명 화합물은 강한 항종양활성을 나타내나, 생체내에서 산화, 환원, 가수분해, 포함 등의 대사를 받아 항종양활성을 나타내는 화합물도 포함한다. 그리고 또, 본 발명은 생체내에서 산화, 환원, 가수분해 등의 대사를 받아 본 발명 화합물을 생성하는 화합물을 포함한다.

다음에 본 발명 화합물(1)은 각종 방법에 의해 제조할 수 있으나, 그들 중 대표적인 방법을 예시하면 이와 같다.

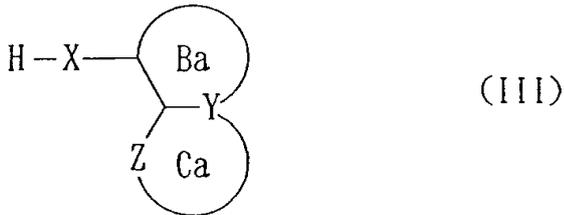
1) 일반식(11)

화학식 2



(식중, Aa환은 보호된, 또는 보호되지 않은 치환기를 가지고 있어도 되는 단환식 또는 이환식 방향환을 의미하고, W는 상기와 같은 의미를 나타낸다)로 표시되는 술폰산 또는 그 반응성 유도체와 일반식(III)

화학식 3



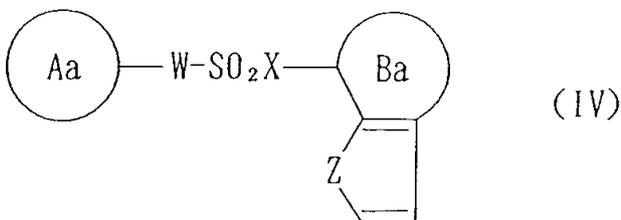
(식중, Ba환은 보호된, 또는 보호되어 있지 않은 치환기를 가지고 있어도 되는 6원환식 불포화 탄화수소 또는 헤테로원자로서 질소원자를 1개 함유하는 불포화 6원 헤테로환을, Ca환은 보호된, 또는 보호되지 않은 치환기를 가지고 있어도 되는 질소원자를 1 또는 2개 함유하는 5원 헤테로환을 의미하고, X, Y 및 Z는 상기와 같은 의미를 표시한다)로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

술폰산(II)의 반응성 유도체로는, 가령 할로겐화 술폰닐, 술폰산 무수물, N-술폰닐이미 다졸리드 등과 같은 일반적으로 잘 이용되는 반응성 유도체를 들 수 있으나, 특히 적합한 예는 할로겐화 술폰닐이다. 반응에 사용하는 용매는 특별히 한정되지 않으나, 원료물질을 용해하고, 또한 이들과 용이하게 반응하지 않는 것이 바람직하며, 예컨대, 피리딘, 테트라히드로푸란, 디옥산, 벤젠, 에틸에테르, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 혹은 이들로부터 선택된 2종 이상의 혼합용매 등이 이용될 수 있다. 또, 본 반응에 있어서 할로겐화 술폰닐을 이용한 경우와 같이 반응의 진행에 따라 산이 유리될 경우에는 적당한 탈산제 존재하에 행해지는 것이 바람직하므로 피리딘과 같은 염기성 용매의 사용은 특히 적합하다. 중성용매를 사용할 때는 탄산알칼리, 유기 제3급 아민등의 염기성 물질을 첨가하여도 좋다. 물론, 사용할 수 있는 용매는 여기에 기술된 것에 한정되지 않는다. 일반적으로 본 반응은 실온에서 진행하나 필요에 따라 냉각 또는 가열하여도 좋다. 반응시간은 통상 10분~20시간이나, 원료 화합물 종류, 반응온도에 따라 임의로 선택된다.

얻어진 생성물에 있어서, 아미노기 또는 수산기가 보호되고 있을 경우에는 소망에 따라 산처리, 알칼리처리, 접촉환원 등, 통상의 탈보호법을 행함으로써 유리의 수산기 또는 아미노기를 갖는 술폰아미드 유도체 또는 술폰산 에스테르 유도체(1)를 얻는 것이 가능하다.

2)일반식(IV)

화학식 4



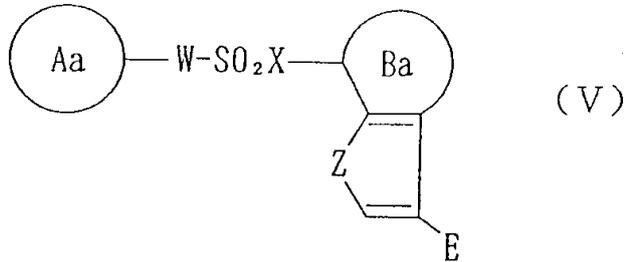
(식중, Aa환, Ba환, W, X 및 Z는 상기와 같은 의미를 나타낸다)로 표시되는 화합물을 할로겐화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 할로겐화 제는 N-클로로숙신이미드, N-브로모숙신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인, N-브로모아세트아미드, 염소, 브롬등을 예시할 수 있다. 반응에 사용하는 용매는 특별히 한정되지 않으나 통상 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 염화알킬 화합물이나 클로로벤젠, 디클로로벤젠 등의 방향족 염화물 등이 사용되나 디메틸포름아미드, 디옥산, 피리딘, 아세트니트릴 등의 수용성 용매도 사용할 수 있다. 반응온도는 할로겐화제 및 기질 종류에 따라 다르나, 통상 -50°C 내

지 100℃ 사이에서 행해진다.

얻어진 생성물에 있어서, 아미노기 또는 수산기가 보호되어 있을 경우에는 소망에 따라 산처리, 알칼리처리, 접촉환원 등 통상의 탈보호법을 행함으로써 유리 수산기 또는 아미노기를 갖는 술폰아미드 유도체 또는 술폰산 에스테르 유도체(1)를 얻는 것이 가능하다.

3)일반식(V)

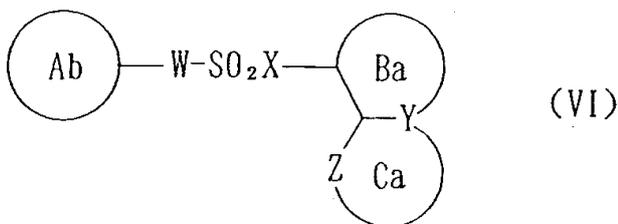
화학식 5



(식중, Aa환, Ba환, W, X, 및 Z는 상기와 같은 의미를 나타내고, E는 탈수에 의해 시아노기로 변환가능한 치환기를 의미한다)로 표시되는 화합물을 탈수제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 탈수에 의해 시아노기로 변환가능한 치환기로는 가령(히드로시이미노) 메틸기, 카르바모일기 등을 들 수 있다. 또 원료인 알데히드 또는 카르본산에서 우선 옥심 또는 산아미드를 합성하고, 이것을 단리하지 않고 탈수제와 반응시킬 수도 있다. 탈수제로는 니트릴의 합성에 일반적으로 사용되는 방법을, 가령 무수아세트산, 염화티오닐, 옥시염화인, 이산화셀렌, 1, 3-디시클로헥실카르보디이미드 등을 들 수 있다. 반응에 사용되는 용매는 특별히 한정되지 않으나 원료물질용 용해하고, 또한 이들과 용이하게 반응하지 않는 것이 바람직하고, 가령, 피리딘, 에틸에테르, 벤젠, 디메틸포름아미드, 사염화탄소, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 혹은 이들에서 선택된 2종 이상의 혼합용매 등이 이용될 수 있다. 반응온도는 탈수제 및 기질 종류에 따라 다르나 통상 -50℃ 내지 150℃ 사이에서 행해진다. 얻어진 생성물에 있어서, 아미노기 또는 수산기가 보호되어 있을 경우에는 소망에 의해 산처리, 알칼리처리 접촉환원 등, 통상의 탈보호법을 행함으로써 유리수산기 또는 아미노기를 갖는 술폰아미드 유도체 또는 술폰산 에스테르 유도체(1)를 얻을 수 있다.

4)일반식(VI)

화학식 6

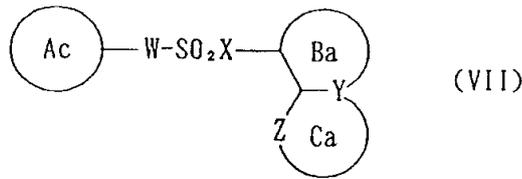


(식중, Ab환은 환원에 의해 아미노기로 변환가능한 치환기를 가지고, 달리 보호된, 또는 보호되지 않은 치환기를 가지고 있어도 되는 단환식 또는 이환식 방향환을 의미하고, Ba환, Ca환, W, X, Y 및 Z는 상기와 같은 의미를 표시한다)로 표시되는 화합물을 환원제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 환원에 의해 아미노기로 변환가능한 치환기로는 니트로기, 니트로소기, 히드록시아미노기, 아조기 등이 있다. 환원에는 일반적으로 사용되는 니트로기의 환원법을 사용할 수 있으나 바람직한 예로는 팔라듐-탄소, 산화백금 등을 촉매로 한 접촉환원이나 아연, 철 또는 주석과 산에 의한 환원 등을 들 수 있다. 접촉환원은 통상 메탄올, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 등의 유기용매중, 상압 또는 가압하에서 행할 수 있다.

얻어진 생성물에 있어서, 수산기가 보호되고 있을 경우에는 소망에 따라 산처리 알칼리처리 접촉환원되는 등, 통상의 탈보호법을 행함으로써 유리의 수산기를 갖는 술폰아미드유도체 또는 술폰산 에스테르 유도체(1)를 얻을 수 있다.

5)일반식(VII)

화학식 7



(식중, Ac환은 탈산기를 환상 또는 치환기중에 가지고, 달리 보호된, 또는 보호되지 않은 치환기를 가지고 있어도 되는 단환식 또는 이환식 방향환을 의미하고, Ba환, Ca환, W, X, Y 및 Z는 상기와 같은 의미를 표시한다)로 표시되는 화합물을 구핵제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 탈리기로는 가령 할로겐기, 메탄술포닐옥시기, p-톨루엔술포닐옥시기 등을 들 수 있다. 구핵제로는, 가령 아민류, 알코올류, 티올류 등을 들 수 있다. 알코올류, 티올류 등의 경우는 알칼리금속 등과의 염의 형태로 반응시켜도 좋다. 반응에 사용하는 용매는 특별히 한정되지 않으나 원료물질을 용해하고, 또한 이들과 용이하게 반응하지 않는 것이 바람직하고, 가령 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 물 등이 이용될 수 있다. 반응온도는 기질의 종류에 따라 다르나 통상 -50°C 내지 150°C 사이에서 행하여진다.

얻어진 생성물에 있어서, 아미노기 또는 수산기가 보호되고 있을 경우에는 소망에 따라 산처리, 알칼리처리, 접촉환원 등, 통상의 탈보호법을 행함으로써 유리 수산기 또는 아미노기를 갖는 술포아미드 유도체 또는 술포산 에스테르 유도체(I)를 얻을 수 있다.

다음에, 본 발명에 사용되는 원료 화합물(II) 및 그 반응성 유도체 및(III)을 제조하는 방법에 대하여 설명한다. 원료 화합물(II) 및 그 반응성 유도체에는 공지 화합물 및 신규 화합물이 포함된다. 신규 화합물의 경우, 이미 보고되고 있는 공지 화합물의 합성법을 응용함으로써, 또는 그들을 조합시킴으로써 제조할 수가 있다. 가령, 신규 술포닐클로라이드는

Chem.

Ber., 90, 841 (1957), J. Med. Chem., 6, 307 (1963), J. Chem. Soc. (c), 1968, 1265, Chem.

Lett., 1992, 1483, J. Am. Chem. Soc., 59, 1837 (1937), J. Med. Chem., 23, 1376 (1980), J.

Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948), J. Am. Chem. Soc., 78, 2171 (1956)

등에 기재되

어 있는 합성법을 응용한 방법에 의해 제조할 수 있다.

원료 화합물(III)에는 공지 화합물 및 신규 화합물이 포함된다. 원료 화합물(III)에 있어서 H-X가 아미노기 H_2N -을 의미할 경우에는 당해 니트로화합물을 일반적으로 이용되는 니트로기의 환원법으로 환원함으로써 H_2N 체 (III)을 얻을 수 있다. 환원법의 바람직한 예로는

팔라듐-탄소를 촉매로 한 접촉환원이나 아연분말-염산에 의한 환원 등이 있다. 접촉환원은 통상 메탄올, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 등의 유기용매중 상압 또는 가압하에서 행할 수 있다.

원료 화합물(III)에 있어서, H-X가 수산기 HO-를 의미할 경우에는 상기 아미노체를 디아조화한 후, 가수분해함으로써 HO체 (III)를 얻을 수 있다. 원료 화합물이 신규 화합물일 경우, 이미 보고되고 있는 공지 화합물의 합성법을 응용함으로써, 또는 그들을 조합시킴으로써 제조할 수 있다.

신규 화합물은

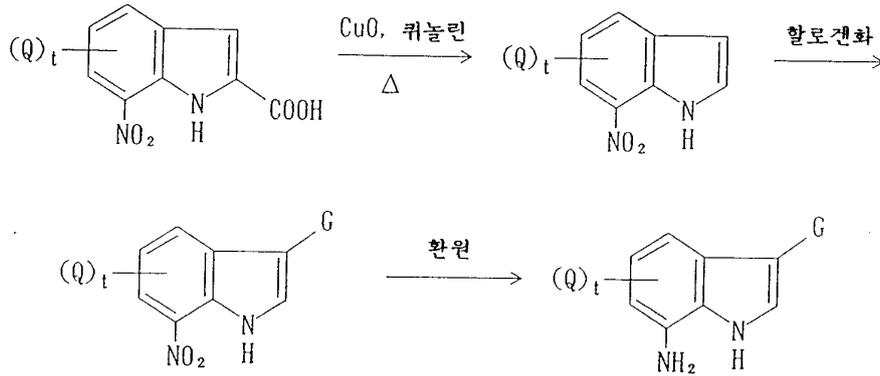
Can. J.

Chem., 42, 1235 (1964), Chem. Abst., 59, 8855f (1963), Tetrahedron Lett., 30, 2129 (1989)

등에 기재된

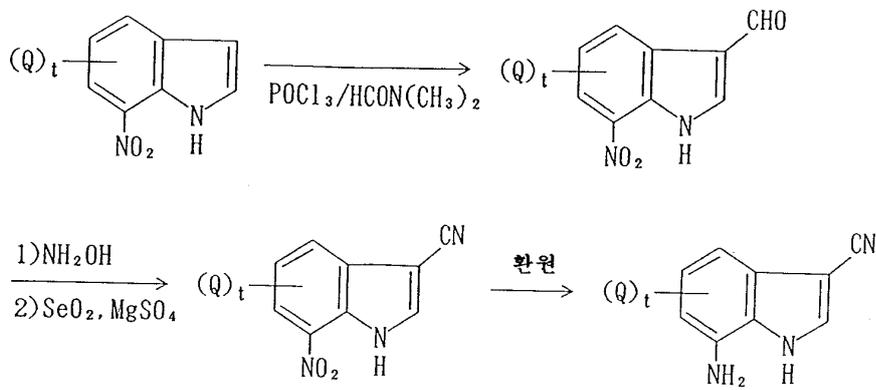
방법을 응용하여, 가령, 다음에 표시하는 경로로 제조할 수 있다.

반응식 1



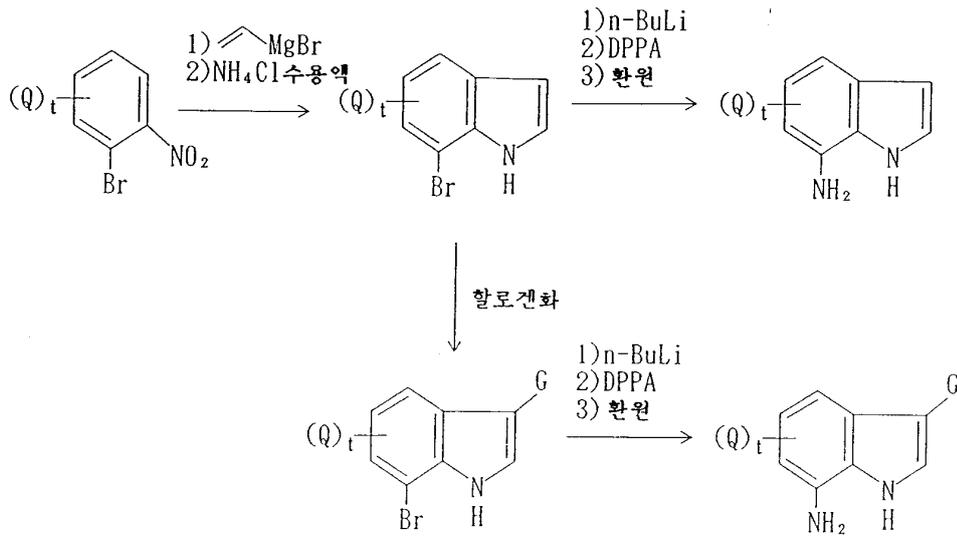
식중, Q는 동일 또는 다른 치환기를 의미하고, G 는 할로겐기를 의미하며, t는 0~2의 정수이다.

반응식 2



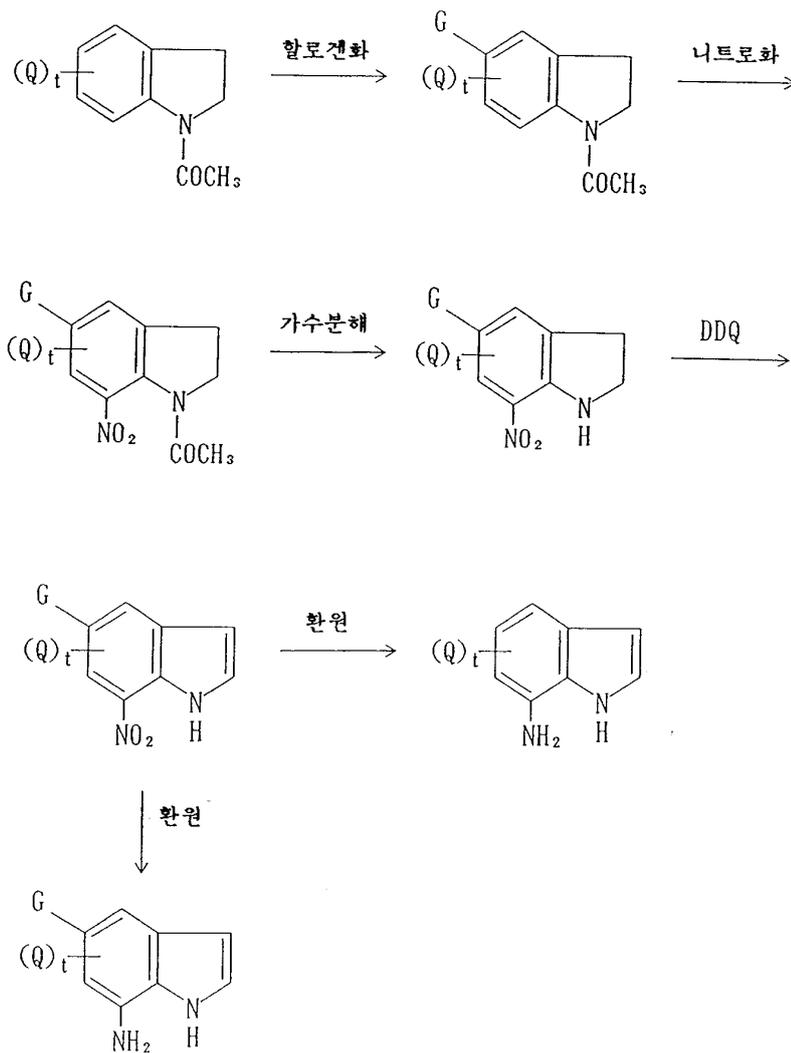
식중, Q 및 t는 상기와 같은 의미를 표시한다.

반응식 3



식중 Q, G 및 t는 상기와 같은 의미를 표시하고, DPPA는 디페닐포스포릴아지드를 의미한다.

반응식 4



식중 Q, G 및 t는 상기와 같은 의미를 표시하고, DDQ는 2,3- 디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논을 의미한다. 본 발명 화합물을 의약으로 사용할 경우는 경구 또는 비경구적으로 투여된다. 투여량은 증상의 정도, 환자의 연령, 성별, 체중, 감수성차, 투여방법, 투여시기, 투여간격, 의약품제의 성질, 조제, 종류, 유효성분의 종류 등에 따라 다르고, 특히 한정되지 않으나 통상 성인 1일당 10~6000mg, 바람직하게는 약 50~4000mg, 더욱 바람직하게는 100~3000mg이고, 이것을 통상 1일 1~3회로 나누어 투여한다.

경구용 고형제제를 조제할 경우에는 주약에 부형제, 또한 필요에 따라 결합제, 붕괴제, 활택제(滑澤劑), 착색제, 고미교취제(矯味矯臭劑)등을 가한후, 통상법에 따라 정제, 피복정제, 과립제, 세립제, 산제, 캡슐제 등으로 한다. 부형제로는, 가령 유당, 콘스타치, 백당, 포도당, 솔비톨, 결정 셀룰로스, 이산화규소 등이, 결합제로는, 가령 폴리비닐 알코올, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 아라비아고무, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 등이 활택제로는, 가령 스테아린산마그네슘, 활석, 실리카 등이, 착색제로는 의약품에 첨가하는 것이 허용되어 있는 것이 고미교취제로는, 코코아 분말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피분말 등이 사용된다. 이들 정제, 과립제에는 당의, 젤라틴피, 기타 필요에 따라 적절히 코팅하는 것은 물론 상관없다. 주사제를 조제할 경우에는 필요에 따라 주약에 pH 조정제, 완충제, 현탁화제, 용해보조제, 안정화제, 등장화제, 보존제 등을 첨가하여 통상법에 의해 정맥, 피하, 근육내 주사제로 한다. 그때 필요에 따라 통상법에 따라 동결건조물로 할 수도 있다.

현탁화제로는, 가령 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트80, 히드록시에틸셀룰로스, 아라비아고무, 트라가간트 분말, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 등을 들 수 있다. 용해보조제로는, 가령 폴리옥시에틸렌, 경화피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴산아미드, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 마크로골, 피마자유 지방산 에틸에스테르 등을 들 수 있다.

또 안정화제로는, 가령 아황산나트륨, 메타아황산나트륨 등을 보존제로는, 가령 파라히드 록시, 벤조산에틸, 파라히드록시, 벤조산에틸, 소르빈산, 페놀, 크레졸, 클로로크레졸 등을 들 수 있다. 다음에, 본 발명 화합물의 효과를 기술하기 위하여 약리 실험예를 예시한다. 약효평가의 대조화합물로서, 공지의 이한식 헤테로환함유 술폰아미드인 2-술파닐아미도-5-클로로퀴녹살린(CQS; 특개소 62-426)을 사용하였다.

[실험예 1]

colon38 세포 (마우스 결장암 세포)에 대한 시험관내 항종양시험

10% 우 태아(牛胎兒) 혈청, 페니실린(100단위/ml), 스트렙토마이신(100 μ g/ml), 메르캅토에탄올(5×10^{-5} M) 및 피루빈산나트륨(1mM)을 함유하는 RPMI 1640배지(산코준야쿠)에 부유시킨 colon38 세포를 96웰 평저 마이크로플레이트의 각 웰에 2.5×10^3 개(0.1ml)씩 파종하여 5%탄산가스 함유의 배양기안에서 37 $^{\circ}$ C로 1일 배양하였다.

본 발명 화합물을 디메틸술폰옥시드에 20mg/ml농도로 용해하여 10% 우 태아 혈청-RPMI 1640 배양액으로 200 μ g/ml 농도까지 희석하였다. 이것을 최고농도로서 10% 우태아 혈청- RPMI 1640 배양액으로 3배 계열 희석을 행하였다. 이것을 앞서 기술한 colon38 세포의 배양 플레이트의 각 웰에 0.1ml 씩 가하여 5% 탄산가스 함유 배양 기안에서 37 $^{\circ}$ C로 3일간 배양하였다.

배양후, MTT[3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨브로마이드] 용액(3.3mg/ml)을 0.05ml씩 각 웰에 가하고, 다시 2시간 배양하였다. 각 웰에서 상청을 흡인제거후, 생성한 포르마잔을 디메틸술폰옥시드 0.1ml에 용해하여 마이크로플레이트리더로 540nm에 있어서의 흡광도를 측정하고, 살아있는 세포수의 지표로 하였다. 이하의 식에서 억제율을 산출하여 50%억제하는 피검화합물의 농도(IC₅₀)를 구하였다.

$$\text{억제율 (\%)} = \frac{C-T}{C} \times 100$$

T : 피검화합물을 첨가한 웰의 흡광도

C : 피검화합물을 첨가하지 않은 웰의 흡광도

얻어진 IC₅₀수치를 표 1a 및 표 1b 에 표시한다.

[표 1a]

colon 38 세포에 대한 시험관내 항종양 시험

화합물 (실시예번호)	IC ₅₀ (μg/ml)	화합물 (실시예번호)	IC ₅₀ (μg/ml)
2	0.54	36	0.11
3	0.23	37	0.19
4	0.26	38	0.57
6	0.17	40	0.27
7	0.22	41	0.57
8	0.09	42	0.25
10	0.13	43	0.47
13	0.63	45	0.44
14	0.23	46	0.47
15	0.35	47	0.22
17	0.13	48	0.23
18	0.11	49	0.32
19	0.10	50	0.22
21	0.12	51	0.09
22	0.69	52	0.14
23	0.13	53	0.12
24	0.09	54	0.51
26	0.17	55	0.59
27	0.10	56	0.20
28	0.12	57	0.66
29	0.19	59	0.54
32	0.17	60	0.08
33	0.10	61	0.24
34	0.14	62	0.18
35	0.14	63	0.12

[표 1b]

colon 38 세포에 대한 시험관내 항종양 시험

화합물 (실시예번호)	IC ₅₀ (μg/ml)	화합물 (실시예번호)	IC ₅₀ (μg/ml)
64	0.23	74	0.36
65	0.20	75	0.28
67	0.87	77	0.17
68	0.57	78	0.26
69	0.47	79	0.09
70	0.42	80	0.19
71	0.23	81	0.25
72	0.15	83	0.27
73	0.11	C Q S	2.0

[실험예 2]

colon38 (마우스 결장암)에 대한 생체내 항종양 시험

BDF마우스(7 주령, 암컷)의 체측피(體側皮)하에 약 75mg의 colon38을 이식하였다. 본 발명의 화합물을 3.5%의 디메틸술폰과 6.5% Tween80을 함유하는 생리식염수에 현탁하여 이식한 익일부터 1일 1회 소정량을 8일간 복강내 투여하였다. 대조군에는 3.5% 디메틸술폰과 6.5% Tween 80을 함유하는 생리식염수를 복강내 투여하였다. 대조군은 1군 10마리, 약제투여군 1군 6마리로 실험을 행하였다. 이식후 21일째에 종양을 적출하여 종양중량을 측정하였다. 대조군에 대한 약제 투여군의 종양증식 억제율을 하기식에서 구하였다.

$$\text{증식억제율 (\%)} = \frac{C-T}{C} \times 100$$

T : 피검화합물 투여군의 평균 종양중량

C : 대조군의 평균 종양중량

실험결과를 표 2에 표시한다.

[표 2]

colon 38 에 대한 생체내 항종양 시험

화합물 (실시예번호)	투여량 (mg/kg/일)	증식억제율 (%)	판정일 (21일째) 에 있어서의 생존율
3	50	94	100
10	50	94	100
17	50	94	100
29	50	97	100
42	50	98	100
C Q S	200	53	100

[실험예3]

HCT116(사람 결장암)에 대한 생체내 항종양 시험

누드마우스(BALB/c .nu/nu, 7~8 주령, 암컷)의 체측피하에 5~8×10개의 HCT116을 이식하였다. 이식후 약 100mm의 종양체적이 되는 약 7일 후에서 본 발명 화합물을 3.5% 디메틸술폰과 6.5% Tween80을 함유하는 생리식염수에 현탁하고, 1일 1회 소정량을 4일간 복강내 투여하였다. 대조군에는 3.5% 디메틸술폰과 6.5% Tween 80을 함유하는 생리식염수를 복강내 투여하였다. 대조군은 1군 10마리, 약제 투여군은 1군 5마리로 실험을 행하였다. 투여개시후 21일 째에 종양을 적출하여 종양중량을 측정하였다. 대조군에 대한 약제투여군의 종양증식억제율을 하기식에서 구하였다.

$$\text{증식억제율 (\%)} = \frac{C-T}{C} \times 100$$

T : 피검화합물 투여군의 평균 종양중량

C : 대조군의 평균 종양중량

실험결과를 표3에 표시한다.

[표 3]

HCT116 에 대한 생체내 항종양 시험

화합물 (실시예번호)	투여량 (mg/kg/일)	증식억제율 (%)	관정일 (21 일째) 에 있어서의 생존율
4	100	97	100
19	50	88	100
21	100	95	100
23	100	87	100
28	100	77	100
29	100	80	100
33	50	74	100
37	100	93	100
46	50	84	100
53	50	86	100
72	100	87	100
73	50	78	100
C Q S	200	33	100

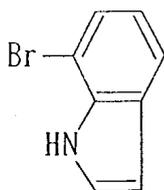
상기 실험으로 분명한 바와 같이 본 발명 화합물은 우수한 항종양작용을 가지고, 항종양제로서 유용하다.

[실시예]

다음에, 본 발명 화합물의 원료화합물 제조를 나타내는 제조예 및 발명화합물의 대표적 화합물에 대하여 실시예를 드는데, 본 발명이 이들에만 한정되는 것은 아니다.

[제조예 1]

7-브로모-1H-인돌

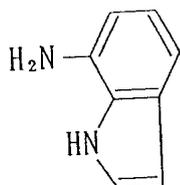


2-브로모니트로벤젠 5.05g(25밀리몰)의 테트라히드로푸란 용액(250ml)에 질소분위기하에서 -40°C 에서 비닐마그네슘브로마이드 1.0M 테트라히드로푸란 용액 100ml(100밀리몰)를 가하여 그대로 40분간 교반하였다. 반응혼합물을 포화염화암모늄 수용액 500ml중에 주입하여 에틸에테르로 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조, 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 2.89g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.56(1H, dd, $J=2.9, 1.8\text{Hz}$), 6.94(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40(1H, t, $J=2.9\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 11.16-11.46(1H, br m)

[제조예 2]

7-아미노-1H-인돌



제조예1의 화합물 2.70g(13.8밀리몰)의 테트라히드로푸란 용액(50ml)에 질소분위기하에서 -70°C 에서 n-부틸리튬 2.5M 헥산용액 16.5ml(41.3 밀리몰)를 적하하여 -70°C 에서 15분간, 이어서 $-20\sim-10^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 교반하였다. -70°C 도로 재차 냉각후, 디페닐포스포릴아지드 3.9ml(18밀리몰)를 적하하여 -70°C 에서 1시간, 이어서 -40°C 에서 1시간 교반하였다. 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알루미늄 하이드라이드 3.4M 톨루엔용액 22.3ml(75.8 밀리몰)를 -40°C 에서 가한후, $-30\sim-20^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간, 이어서 실온에서 30분간 교반하였다. pH7.0인산완충액을 가하여 불용물을 여취하고 여액을 에틸에테르에서 추출하였다. 유기층을 포화 탄화수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 표제화합물 1.29g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 5.01(2H, br s), 6.25-6.33(2H, m), 6.70(1H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J=2.7\text{Hz}$), 10.48-10.72(1H, br m)

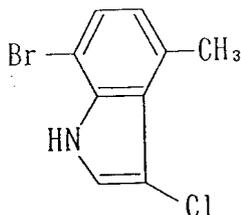
제조예 1 및 2와 동일하게 하여 2- 브로모니트로벤젠 유도체에서 이하의 원료화합물을 합성하였다.

7-아미노-4- 메톡시-1H-인돌

7-아미노-4- 브로모-1H-인돌

[제조예 3]

7-브로모-3-클로로-4-메틸-1H-인돌

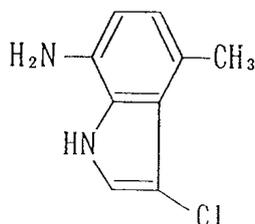


2-브로모-5메틸니트로벤젠에서 제조예1과 동일하게 하여 합성한 7-브로모-4- 메틸-1H-인돌 5.8g(27.6 밀리몰)의 아세트니트릴 용액(250ml)에 N-클로로숙신이미드 4.0g(30.0 밀리몰)을 가하여 실온에서 하루밤 교반하였다. 1N 수산화나트륨 수용액 50ml를 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 수세, 황산마그네슘으로 건조, 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 6.7g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.74(3H, s), 6.75-7.26(3H, m), 8.23(1H, br s)

[제조예 4]

7-아미노-3-클로로-4-메틸-1H-인돌

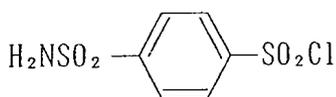


제조예3의 화합물 6.37g(26.1밀리몰)에서 제조예 2와 동일하게 하여 표제화합물 2.6g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 2.70(3H, s), 6.39-7.14(3H, m), 8.15(1H, br s)

[제조예 5]

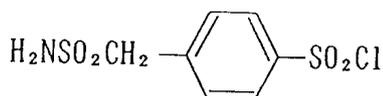
4-술파모일벤젠술포닐클로라이드



4-아미노벤젠술포나미드 6.4g(37.2밀리몰)을 물 12.5ml와 진한 염산 6.3ml의 혼합액에 가하여 교반하였다. 여기에 아질산나트륨 2.56g(37.1밀리몰)의 포화수용액을 0°C이하에서 적하하였다. 반응액을 이산화황 포화아세트산액(이산화황을 아세트산 35ml에 포화시켜 염화 제이구리·2 수화물 1.5g을 가한 액)에 빙냉, 교반하에서 가하였다. 10분 후 반응액을 빙수에 주입, 침전을 여취, 수세하였다. 침전을 테트라히드로푸란에 용해하여 황산마그네슘으로 건조후, 농축건조하여 표제화합물 3.5g을 얻었다.

[제조예 6]

4-(술파모일메틸)벤젠술포닐클로라이드



4-니트로페닐메탄술포나미드 5.0g(23.1 밀리몰)을 90% 아세트산에 현탁하고, 팔라듐-탄소 존재하에 상온 상압에서 수소첨가하였다. 촉매를 여거후 농축건조하여 4-아미노페닐 메탄술포나미드 4.3g을 얻었다. 이것을 물 40ml와 진한 염산 4.1ml의 혼합액에 가하여 교반하였다. 0°C 이하에서 아질산나트륨 1.63g(23.6 밀리몰)의 포화수용액을 적하하였다. 반응액을 이산화황 포화아세트산액(이산화황을 아세트산 30ml에 포화시켜 염화 제이구리·2 수화물 0.97g을 가한 액)에 빙냉, 교반하에서 가하였다. 실온에서 40분 교반후 반응액을 빙수중에 주입, 식염을 포화시켰다. 아세트산에틸로 추출하여 황산마그네슘으로 건조후, 농축건조하여 표제화합물 1.7g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm}) : 4.26(2\text{H, s}), 7.32(2\text{H, d, } J=8.4\text{Hz}), 7.59(2\text{H, d, } J=8.4\text{Hz})$

d, $J=8.4\text{Hz}$)

제조예5 또는 6과 동일하게 하여 이하의 화합물을 합성하였다.

4-(N-메틸술파모일) 벤젠술포닐클로라이드

4-(N-에틸술파모일)벤젠술포닐클로라이드

4-(N-메톡시술파모일) 벤젠술포닐클로라이드

4-[(메탄술포나미도) 메틸] 벤젠술포닐클로라이드

4-(N-메틸메탄술포나미도) 벤젠술포닐클로라이드

4-(1-피롤리딘술포닐)벤젠술포닐클로라이드

4-(1-피롤리딘카르보닐) 벤젠술포닐클로라이드

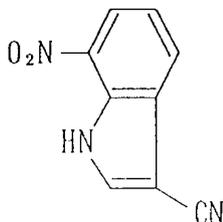
3-시아노벤젠술포닐클로라이드

4-(메틸술포닐)벤젠술포닐클로라이드

4-[(N-메틸메탄술포나미도) 메틸]벤젠술포닐클로라이드

[제조예 7]

3-시아노-7-니트로-1H-인돌



3-포르밀-7-니트로-1H-인돌 10.15g(53.4 밀리몰)을 디메틸포름아미드 150ml 용해하여 히드록실아민 염산염 3.93g(56.0밀리몰)과 피리딘 4.5ml(55.6밀리몰)를 가하였다.

70-80°C에서 2시간 가열교반후, 이산화셀렌 6.3g(56.8밀리몰)과 황산마그네슘 약 5g을 가하였다. 70-80°C에서 다시 2.5 시간 가열후, 불용물을 여거하고, 농축하였다.

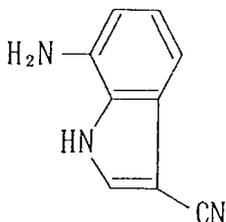
물을 가하여 석출한 결정을 여취하여 물, 메틸에테르로 순차 세정하였다. 결정을 테트라히드로푸란과 아세톤의 혼합액에 용해하여 불용물을 여거하였다. 농축후, 아세트산에틸을 가하고 결정을 여취하여 표제화합

물 8.61g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 7.48(1H, t, J=8.1Hz), 8.17(1H, d, J=8.1Hz),
8.27(1H, d, J=8.1Hz), 8.47(1H, s), 12.70-13.00(1H, br)

[제조예 8]

7-아미노-3-시아노-1H-인돌

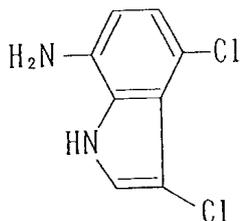


제조예 7의 화합물 2.80g(15.0밀리몰)을 메탄올 100ml에 현탁하여 팔라듐- 탄소 존재하에서 상온상압에서 수소첨가하였다. 촉매를 여별후, 농축건조하여 표제화합물 2.31g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 5.32, 5.34(2H, s+s), 6.47(1H, d, J=7.5Hz),
6.81(1H, d, J=7.9Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 8.13(1H, s), 11.55-
11.90(1H, br),

[제조예 9]

7-아미노-3,4-디클로로-1H-인돌



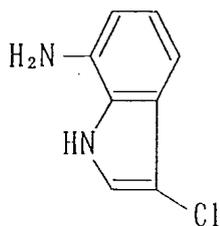
2-브로모-5-클로로니트로벤젠에서 제조예1과 동일하게 하여 얻은 7-브로모-4-클로로-1H-인돌을 제조예 3과 동일하게 하여 우선 염소화하고, 이어서 제조예 2와 동일하게 하여 브로모기를 아미노기로 변환함으로써 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 5.26(2H, s), 6.29(1H, d, J=8.1Hz), 6.74(1H,
d, J=8.1Hz), 7.45-7.51(1H, m), 11.08-11.27(1H, m)

동일하게 하여 7-아미노-4-tert-부틸디메틸실릴옥시-3-클로로-1H-인돌을 합성하였다.

[제조예 10]

7-아미노-3-클로로-1H-인돌



7-니트로-1H-인돌 1.076g(6.64 밀리몰)을 아세트니트릴 30ml에 용해하고, N-클로로숙신이미드 920mg(6.89 밀리몰)을 가하였다. 실온에서 36시간 교반후, 포화 탄화수소나트륨 수용액을 가하고, 침전을 여취, 수세하여 3-클로로-7-니트로-1H-인돌 1.2g을 얻었다.

이 분말 863mg(4.39밀리몰)을 메탄올 10ml을 혼탁하여 영화 제 1 주석 · 2수화물 4.95g(21.9 밀리몰)과

진한 염산 100 μ l를 가하였다. 30분간 가열 환류후, 포화 탄화수소나트륨 수용액을 가하고, 불용물을 여거하였다. 아세트산에틸을 가하여 추출후, 황산마그네슘으로 건조, 농축, 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 490mg을 얻었다.

표제화합물은 3-클로로-7-니트로-1H-인돌을 백금-탄소촉매 존재하에서 상온상압에서 수소첨가하여서도 얻어졌다.

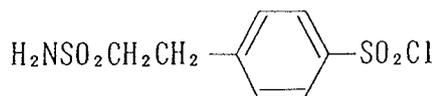
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 5.14(2H, s), 6.36(1H, dd, J=7.5, 1.0Hz),

6.68(1H, dd, J=7.9, 0.73Hz), 6.81(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.39(1H, d, J=

2.7Hz), 10.85(1H, br s)

[제조예 11]

4-(2-술파모일에틸) 벤젠술폰닐클로라이드



클로로술폰산 2.4g(36.5밀리몰)에 빙냉하에서 2-페닐에탄술폰아미드 1.3g(7.3밀리몰)을 20분 걸쳐 첨가하고, 실온에서 다시 90분 교반하였다. 반응혼합액을 빙수에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고 포화탄화수소나트륨 수용액, 포화식염수로 순차세정후 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압유거하여 표제화합물 1.6g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.97-3.02(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 7.21(2H,

d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz)

동일하게 하여 이하의 원료화합물을 합성하였다.

4-[2-(메틸술폰닐) 에틸] 벤젠술폰닐클로라이드

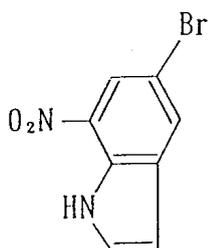
4-[2-(N-메틸메탄술폰아미도) 에틸] 벤젠술폰닐클로라이드

4-[2-(메탄술폰아미도) 에틸] 벤젠술폰닐클로라이드

4-(N- 메틸아세토아미도) 벤젠술폰닐클로라이드

[제조예 12]

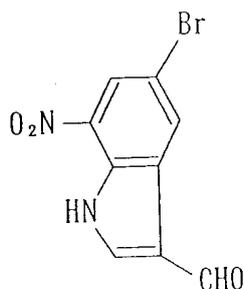
5-브로모-7-니트로-1H-인돌



1-아세틸-5-브로모-7-니트로인돌린 5.05g(17.7밀리몰)을 에탄올 6ml와 6N염산 40ml의 혼합액에 가하여 3시간 가열환류하였다. 탄산나트륨을 가하여 중화후, 아세트산 에틸로 추출하고, 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-7-니트로인돌린 4.13g을 얻었다. 이 화합물 301mg(1.24밀리몰)을 톨루엔 10ml 에 가하여 다음에 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 580mg(2.55밀리몰)을 가하였다. 교반하면서 3.5시간 가열환류후, 불용물을 여거하고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 252mg을 얻었다.

[제조예 13]

5-브로모-3-포르밀-7-니트로-1H-인돌



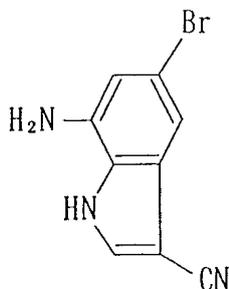
디메틸포름아미드 1.0g(14밀리몰)에 질소분위기하에서 0°C에서 옥시염화인 210mg(1.4 밀리몰)을 가하고, 30분간 교반하였다. 제조예 12의 화합물 240mg(1.0밀리몰)을 0°C에서 가하고, 0°C에서 20분간, 이어서 100°C에서 30분간 교반하였다. 반응혼합액을 빙냉후 빙수에 붓고, 1N 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH 7-8로 유지하면서 30분간 교반하였다. 생긴 침전을 여취, 수세후, 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 239mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 8.31(1\text{H, d, } J=1.8\text{Hz}), 8.55(1\text{H, s}), 8.65(1\text{H,}$

$\text{d, } J=1.8\text{Hz}), 10.05(1\text{H, s}), 12.89(1\text{H, br s})$

[제조예 14]

7-아미노-5-브로모-3-시아노-1H-인돌



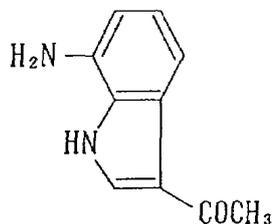
제조예 13의 화합물에서 제조예 7과 동일하게 하여 얻은 5-브로모-3-시아노-7-니트로-1H-인돌 214mg(0.8 밀리몰)을 메탄올 10ml을 테트라히드로푸란 10ml의 혼합액에 용해하였다. 산화백금의 존재하에서 3.0kg/cm²로 수소첨가후, 촉매를 여거 농축건조하여 표제화합물 189mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 5.68-5.71(2\text{H, m}), 6.60(1\text{H, d, } J=2.0\text{Hz}), 6.91$

$(1\text{H, d, } J=2.0\text{Hz}), 8.16(1\text{H, s})$

[제조예 15]

3-아세틸-7-아미노-1H-인돌

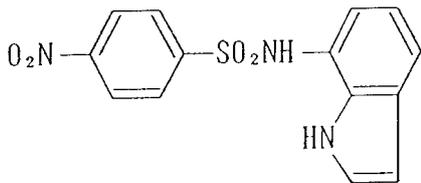


질소분위기하에서 7-니트로-1H-인돌 1.2g(7.5밀리몰)의 디클로로메탄용액(50ml)에 0°C에서 디메틸알루미늄클로라이드 1.0M 헥산용액 11ml(11 밀리몰)을 첨가하였다.

이어서, 0°C에서 염화아세틸 2.1ml(29.5 밀리몰)를 가하여 실온에서 4시간 교반하였다. 반응계에 포화염화암모늄 수용액을 가하여 생기 침전을 여취하였다. 이 침전을 뜨거운 에탄올로 충분히 세정하여 세액을 여액과 함께 농축하였다. 잔사에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출, 포화식염수로 세정, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압 유거하여 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 3-아세틸-7-니트로-1H-인돌을 얻었다. 이것을 메탄올 100ml에 용해하고 팔라듐-탄소 존재하에서 상온상압에서 수소첨가하였다. 촉매를 여거후 농축건조하여 표제화합물 790mg을 얻었다.

[실시예 1]

N-(1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드

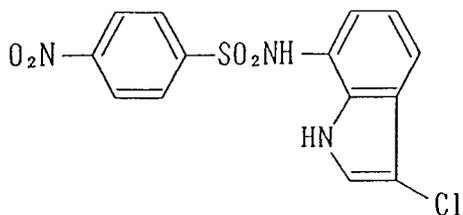


제조예 2의 화합물 1.50g(11.3 밀리몰)을 피리딘 40ml에 용해하여 실온 교반하에서 4-니트로벤젠술폰닐클로라이드 2.57g(11.6밀리몰)을 가하였다. 실온에서 하루밤 교반후, 용매를 감압유거하고, 잔사에 아세트산에틸과 0.2N염산을 가하였다. 유기층을 분취, 수세, 황산마그네슘으로 건조후, 용매를 감압유거하고, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 3.50g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 6.42(1H, dd, $J=2.8, 2.0\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=3.2, 2.8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.94-8.02(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 10.23(1H, s), 10.74-10.87(1H, m)

[실시예 2]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드



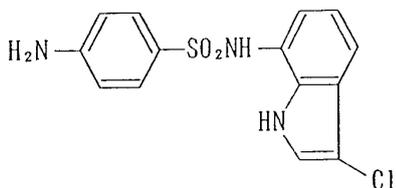
실시예 1의 화합물 8.98g(28.3밀리몰)을 디클로로메탄 280ml와 디메틸포름아미드 7ml의 혼합용매에 용해하고, 질소분위기하에서 교반하면서 N-클로로숙신이미드 4.16g(31.2 밀리몰)을 가하였다. 실온에서 1.5시간 교반후, 물 50ml를 가하여 액량이 약 80ml가 되기까지 농축하였다. 아세트산에틸과 0.2N 염산을 가하여 유기층을 분취하고, 포화탄화수소나트륨 수용액, 포화식염수로 순차 세정하였다. 황산마그네슘으로 건조후, 용매를 감압유거하고 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 7.98g을 얻었다.

융점: 199.5-200.5°C (클로로포름에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 6.72(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47-7.53(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.33(1H, s), 11.07-11.22(1H, m)

[실시예 3]

4-아미노-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



실시예2의 화합물 7.98g(22.7 밀리몰)을 메탄올 220ml에 용해하고, 교반하면서 가열환류하였다. 여기에 10분 간격으로 진한 염산 10ml와 아연 분말 7.40g을 3회 가하고, 다시 10분간 환류하였다. 냉각후, 과량의 탄화수소나트륨을 가하여 중화하고, 불용물을 여취하였다. 여액을 농축후, 잔사를 아세트산에틸에 용해하여 포화 탄화수소나트륨 수용액, 2N 탄산나트륨 수용액, 포화식염수로 순차세정하였다.

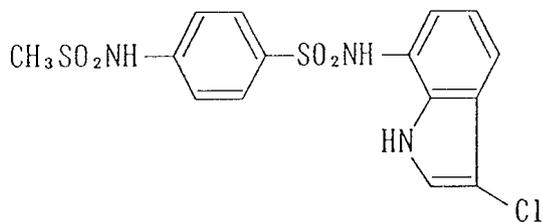
황산마그네슘으로 건조후, 용매를 감압유거하여 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 7.21g을 얻었다.

용점: 174.5-176°C(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 5.97(2H, br s), 6.48(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.56(1H, s), 10.86-10.98(1H, m)

[실시예 4]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메탄술폰아미도)벤젠술폰아미드



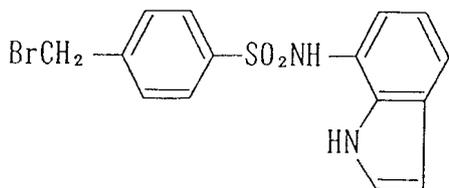
실시예 3의 화합물 68mg(0.211 밀리몰)을 피리딘 1ml에 용해하여 메탄술폰닐클로라이드 15 μ l(0.194밀리몰)를 가하였다. 실온에서 하루밤 교반후, 탄화수소나트륨 수용액을 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 희석염산, 물로 순차 세정후, 황산 마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 76mg을 얻었다.

용점: 213.5-214°C(분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 3.08(3H, s), 6.83(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.92(1H, br s), 10.38(1H, br s), 10.99(1H, br s)

[실시예 5]

4-브로모메틸-N-(1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

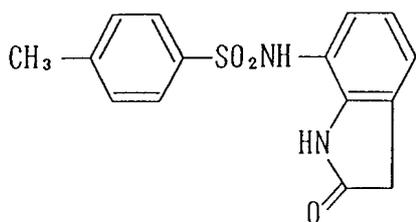


4-브로모메틸벤젠술폰닐클로라이드와 제조예 2의 화합물을 동물의 피리딘 존재하에서 테트라히드로푸란에서 실온에서 반응시켜 실시예1과 동일하게 처리하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 4.70(2H, s), 6.40(1H, dd, $J=3.1, 1.1\text{Hz}$), 6.71(1H, ddd, $J=7.4, 3.2, 0.92\text{Hz}$), 6.81(1H, ddd, $J=8.1, 7.4, 0.92\text{Hz}$), 7.29-7.32(2H, m), 7.57(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.96(1H, br s), 10.75(1H, br s)

[실시예 6]

N-(1,3-디히드로-2H-인돌-2-온-7-일)-4-메틸벤젠술폰아미드

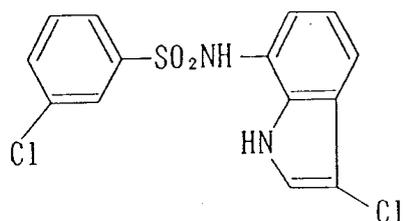


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 246°C 부근에서 서서히 분해되기 시작하여 267-269°C에서 급속히 분해(디옥산에서 재결정)

[실시예 7]

3-클로로-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



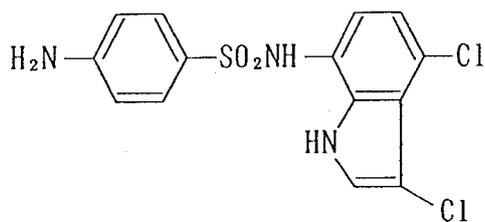
실시예 1과 동일하게 하여 합성한 3-클로로-N-(1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드 2.18g(7.11밀리몰)을 실시예 2와 동일하게 하여 염소화하고, 표제화합물 1.86g을 얻었다.

용점: 180-181°C(디클로로메탄-디이소프로필에테르에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}) : 6.73(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 6.97(1\text{H}, \text{dd}, J=8.0, 7.6\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.45-7.51(1\text{H}, \text{m}), 7.51-7.76(4\text{H}, \text{m}), 10.09(1\text{H}, \text{s}), 11.02-11.18(1\text{H}, \text{m})$

[실시예 8]

4-아미노-N-(3,4-디클로로-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



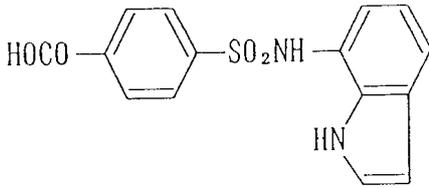
실시예 1과 동일하게 하여 합성한 N-(3,4-디클로로-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드 2.43g(6.29밀리몰)에서 실시예 3과 동일하게 하여 표제화합물 2.03g을 얻었다.

용점: 205-206.5°C(분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}) : 6.00(2\text{H}, \text{s}), 6.50(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 6.77(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 6.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.35(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.51-7.58(1\text{H}, \text{m}), 9.57(1\text{H}, \text{s}), 11.20-11.38(1\text{H}, \text{m})$

[실시예 9]

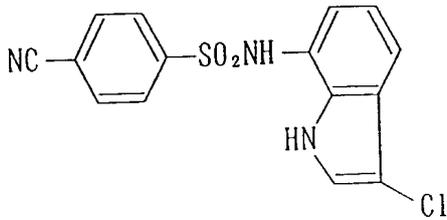
4-[N-(1H-인돌-7-일)술포모일]벤조산



실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

[실시예 10]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4 시아노벤젠술포나미드



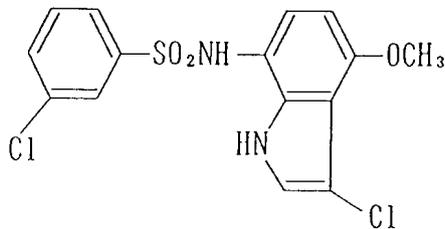
실시예 1과 동일하게 하여 합성한 4-시아노-N-(1H-인돌-7-일)벤젠술포나미드 100mg에서 실시예 2와 동일하게 하여 표제화합물 76mg을 얻었다.

용점 210-211°C (아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.71(1H, dd, $J=7.6, 0.8\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J=2.4, 0.8\text{Hz}$), 7.82-7.90 (2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 10.25(1H, s), 11.04-11.15(1H, m)

[실시예 11]

3-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시-1H-인돌-7-일)벤젠술포나미드

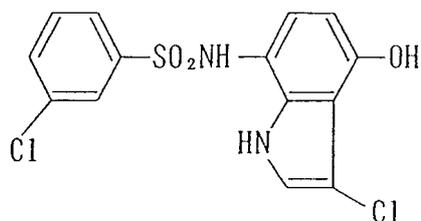


실시예 1과 동일하게 하여 합성한 3-클로로-N-(4-메톡시-1H-인돌-7-일)벤젠술포나미드 100mg에서 실시예 2와 동일하게 하여 표제화합물 52 mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.79(3H, s), 6.37(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24-7.31(1H, m), 7.48-7.77(4H, m), 9.76(1H, s), 11.06-11.17 (1H, m)

[실시예 12]

3-클로로-N-(3-클로로-4-히드록시-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

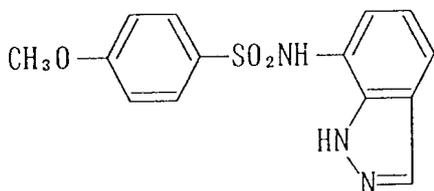


실시예1과 동일하게 하여 합성한 N-(4-tert-부틸디메틸실릴옥시-3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-클로로벤젠술폰아미드 220mg(0.47밀리몰)을 40% 불화수소 수용액-아세토니트릴(1:10)혼액(2ml)에 가하였다. 실온에서 하루밤 교반후, 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 141mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 6.15(1\text{H}, \text{dd}, J=8.2, 1.5\text{Hz}), 6.26(1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.12(1\text{H}, \text{s}), 7.47-7.64(4\text{H}, \text{m}), 9.54(1\text{H}, \text{s}), 10.85(1\text{H}, \text{s})$

[실시예 13]

N-(1H-인다졸-7-일)-4 메톡시벤젠술폰아미드



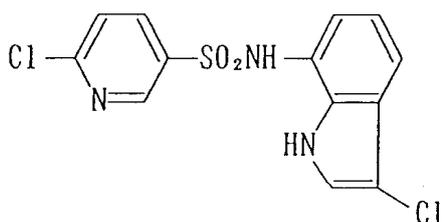
실시예1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 155-156°C (아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 3.77(3\text{H}, \text{s}), 6.91-6.99(2\text{H}, \text{m}), 6.98-7.07(2\text{H}, \text{m}), 7.45-7.53(1\text{H}, \text{m}), 7.64-7.74(2\text{H}, \text{m}), 8.01-8.07(1\text{H}, \text{m}), 9.97(1\text{H}, \text{s}), 12.61-12.72(1\text{H}, \text{m})$

[실시예 14]

6-클로로-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드

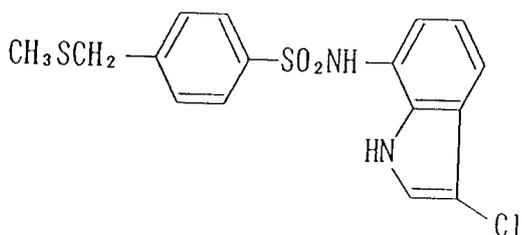


6-클로로-3-피리딘술폰닐클로라이드와 제조예2의 화합물을 실시예1과 동일하게 반응시켜서 얻은 6-클로로-N-(1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드를 실시예 2와 동일하게 하여 염소화하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 6.73(1\text{H}, \text{d}, J=7.7\text{Hz}), 6.97(1\text{H}, \text{dd}, J=7.9, 7.7\text{Hz}), 7.30(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.46(1\text{H}, \text{d}, J=2.6\text{Hz}), 7.67(1\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 8.03(1\text{H}, \text{dd}, J=8.4, 2.6\text{Hz}), 8.62(1\text{H}, \text{d}, J=2.6\text{Hz}), 10.18-10.34(1\text{H}, \text{br}), 11.06-11.17(1\text{H}, \text{m})$

[실시예 15]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸티오메틸)벤젠술폰아미드

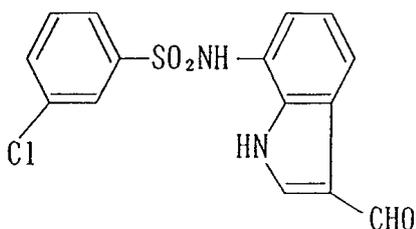


실시에 5의 화합물 1.97g(5.37밀리몰)을 테트라히드로푸란 10ml에 용해하고, 실온에서 15% 나트륨메틸티오레이트 수용액 10ml(39.4 밀리몰)와 촉매량의 메틸트리옥틸암모늄클로라이드를 가하여 하루밤 교반하였다. 물 20ml를 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(1H-인돌-7-일)-4-(메틸티오메틸)벤젠술폰아미드 1.51g을 얻었다. 이것을 실시에 2와 동일하게 하여 염소화하고, 표제화합물 839mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 1.87(3\text{H, s}), 3.70(2\text{H, s}), 6.77(1\text{H, dd, } J=7.6, 2.1\text{Hz}), 6.94(1\text{H, dd, } J=7.9, 7.7\text{Hz}), 7.24(1\text{H, d, } J=7.9\text{Hz}), 7.42(2\text{H, d, } J=8.2\text{Hz}), 7.47(1\text{H, d, } J=2.6\text{Hz}), 7.67(2\text{H, d, } J=8.4\text{Hz}), 9.96(1\text{H, br s}), 11.01(1\text{H, br s})$

[실시에 16]

3-클로로-N-(3-포르밀-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

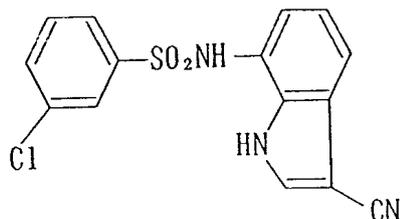


디메틸포름아미드 14.5ml중에 질소분위기하에서 교반하면서 옥시염화인 1.3ml(13.9밀리몰)를 10°C이하에서 적하하였다. 약 5°C에서 30분간 교반후, 실시에 1과 동일하게 하여 합성한 3-클로로-N-(1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드 2.50g(8.15밀리몰)을 3회로 나누어 가하였다. 약 5°C에서 다시 30분간 교반후, 냉수 200ml를 가하였다. 1N 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응혼합물의 pH를 약 14로 하고, 이어서 1N 염산으로 pH를 약 2로 하였다. 아세트산에틸을 가하여 추출하고, 유기층을 포화식염수로 세정하였다. 황산마그네슘으로 건조, 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 1.45g을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 6.70(1\text{H, dd, } J=7.6, 0.8\text{Hz}), 7.06(1\text{H, dd, } J=8.0, 7.6\text{Hz}), 7.51-7.75(4\text{H, m}), 7.93(1\text{H, d, } J=8.0\text{Hz}), 8.22-8.28(1\text{H, m}), 9.93(1\text{H, s}), 10.17(1\text{H, s}), 11.86-11.98(1\text{H, m})$

[실시에 17]

3-클로로-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



실시에 16의 화합물 1.20g(3.58밀리몰)의 디메틸포름아미드 용액(18ml)에 교반하에서 70-80°C에서 히드록실아민염산염 274mg(3.94밀리몰)과 피리딘 0.32ml(3.96 밀리몰)를 가하였다. 그대로 2.5시간 교반후, 이산화셀렌 437mg(3.94밀리몰)과 황산마그네슘분말 약 100mg을 가하였다. 그리고 2시간 동일온도로 교반후,

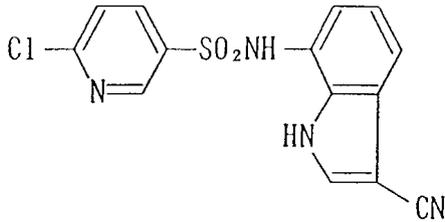
용매를 감압유거하여 잔사에 아세트산에틸을 가하여 불용물을 여취하였다. 여액을 0.1N 염산, 포화식염수로 순차세정후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압유거후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 678mg을 얻었다.

용점: 204.5-205℃(아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 6.71(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50-7.76(4H, m), 8.17-8.25(1H, m), 10.21(1H, s), 11.92-12.09(1H, m)

[실시예 18]

6-클로로-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드

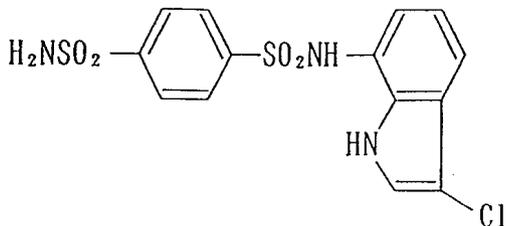


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 6.77(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.34-10.48(1H, br), 11.98-12.12(1H, m)

[실시예 19]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술폰아미드



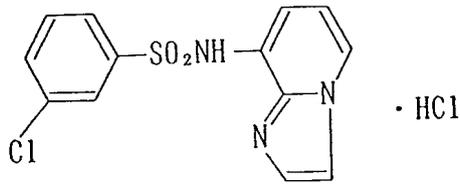
제조예 5의 화합물 767mg(3.0밀리몰)과 제조예 2의 화합물 264mg(2.0 밀리몰)을 실시예 1과 동일하게 반응시켜 처리하고, N-(1H-인돌-7-일)-4-술포모일벤젠술폰아미드 445mg을 얻었다. 이것을 실시예 2와 동일하게 하여 염소화하여 표제화합물 349mg을 얻었다.

용점: 220℃ 부근에서 부분적으로 흑색으로 착색하기 시작하여 240℃ 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 6.75(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.58(2H, s), 7.90-7.98(4H, m), 10.23(1H, s), 11.07-11.17(1H, m)

[실시예 20]

3-클로로-N-(8-이미다조[1,2-a]피리디닐)벤젠술폰아미드 염산염

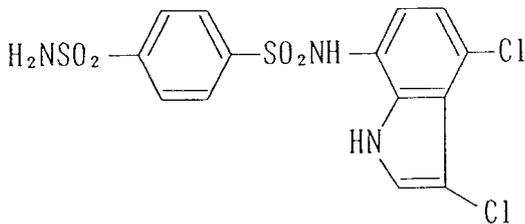


2,3-디아미노피리딘 1.97g(18밀리몰)을 테트라히드로푸란과 물의 혼합에 용해하고 3-클로로벤젠술폰닐클로라이드 1.90g(9.0밀리몰)의 테트라히드로푸란 용액을 가하였다. 실온에서 하루밤 교반후, 농축하여 물과 디클로로메탄을 가하였다. 유기층을 분취하고, 반응기벽을 문질러 석출한 결정을 여취하여 N-(2-아미노-3-피리디닐)-3-클로로벤젠 술폰아미드 1.41g을 얻었다. 이 결정 530mg(1.87 밀리몰)을 메탄올을 용해하고, 40% 클로로아세트알데히드 수용액 367mg(1.87밀리몰)을 가하였다. 4시간 가열환류후, 농축건조하고, 잔사에 메탄올 소량을 가하고, 결정을 여취하여 표제화합물 373mg을 얻었다.

용점: 210°C 부근에서 서서히 분해(에탄올에서 재결정)

[실시예 21]

N-(3,4-디클로로-1H-인돌-7-일)-4-술파모일벤젠술폰아미드



제조예5의 화합물 429mg(1.68 밀리몰)과 제조예 9의 화합물 250mg(1.24밀리몰)을 실시예1과 동일하게 하여 반응시켜 처리하여, 표제화합물 200mg을 얻었다.

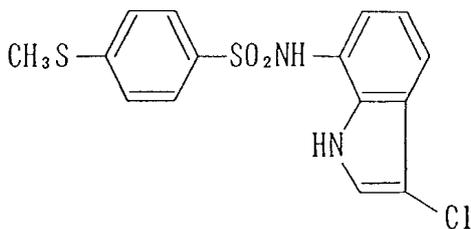
용점: 282°C 부근에서 착색하기 시작하여 서서히 분해(에탄올-에틸에테르에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.62(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, d, J=8.1Hz),

7.53-7.62(3H, m), 7.87-7.99(4H, m), 10.17-10.33(1H, br), 11.44-11.56(1H, m)

[실시예 22]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸티오)벤젠술폰아미드

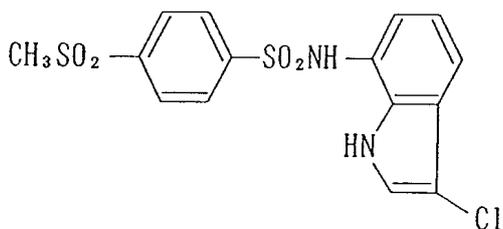


실시예 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.48(3H, s), 6.82(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 6.96(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9, 0.92Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz), 9.96(1H, br s), 11.02(1H, br s)

[실시예 23]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술폰닐)벤젠술폰아미드



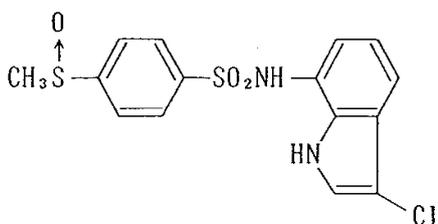
실시에22의 화합물 54.2mg(0.154밀리몰)을 메탄올 2ml와 물 1.2ml의 혼합액에 용해하고, 실온에서 몰리브덴 산암모늄·4 수화물 30mg과 30%과산화수소수 0.6ml를 가하였다. 하루밤 교반후, 물을 가하여 아세트산에 킬로 추출, 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 29.4mg을 얻었다.

용점:250℃ 부근에서 착색되기 시작하여 264-266℃에서 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 3.28(3H, s), 6.75(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.29(1H, br s), 11.12(1H, br s)

[실시에 24]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술폰피닐)벤젠술폰아미드

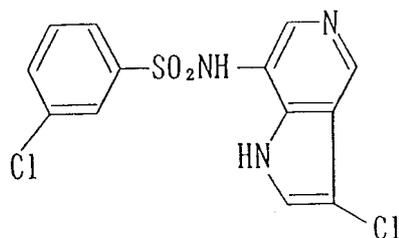


실시에 22의 화합물 19.9mg(0.056밀리몰)을 디클로로메탄 2ml에 용해하여 빙냉하에서 교반하여 m-클로로 퍼옥시벤조산 10mg(0.058 밀리몰)을 가하였다. 1 시간후, 포화탄화 수소나트륨 수용액을 가하여 아세트산 에틸로 추출하여, 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후 실리카겔박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 14.4mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$: 2.76(3H, s), 6.78(1H, dd, $J=7.5, 1.1\text{Hz}$), 6.96(1H, dt, $J_d=0.55\text{Hz}, J_t=7.8\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=7.6, 0.82\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.15(1H, br s), 11.06(1H, br s)

[실시에 25]

3-클로로-N-(3-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-일)벤젠술폰아미드

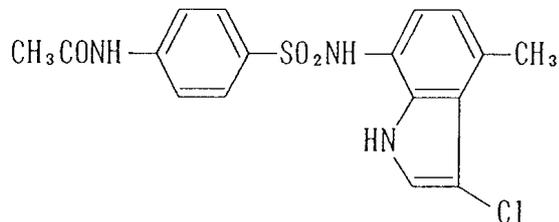


실시예1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 7.41-7.65(2H, m), 7.65-7.77(2H, m), 7.74-7.86
(2H, m), 8.40-8.62(1H, br m), 12.38-12.58(1H, br), 13.56-13.74(1H, br)

[실시예 26]

4-아세트아미도-N-(3-클로로-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



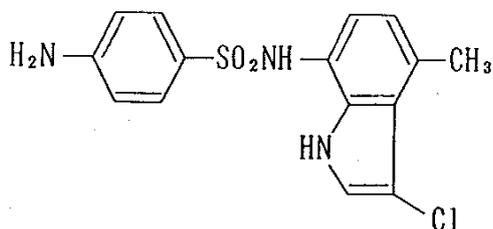
실시예1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

융점: 225°C 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.03(3H, s), 2.56(3H, s), 6.54-6.60(2H, m),
7.33(1H, d, J=2.6Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 9.63
(1H, br s), 10.24(1H, br s), 10.92(1H, br s)

[실시예 27]

4-아미노-N-(3-클로로-4-메틸-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



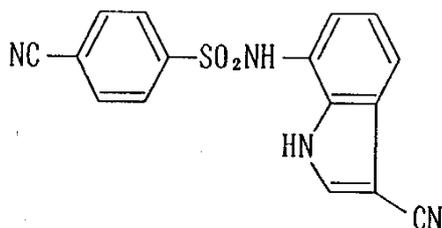
실시예26의 화합물 3.75g(9.9밀리몰)을 2N 수산화나트륨 수용액 25 ml에 용해하고, 100°C에서 2시간 교반 하였다. 실온으로 복귀후, 아세트산을 가하여 pH6으로 하고, 생긴 침전을 여취, 실리카겔컬럼 크로마토그 래피로 정제하여 표제화합물 1.1g을 얻었다.

융점: 230°C 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.56(3H, s), 5.93(2H, br s), 6.46(2H, d, J=
8.8Hz), 6.59(1H, d, J=7.8Hz), 6.64(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz),
7.36(1H, d, J=2.9Hz), 9.34(1H, br s), 10.88(1H, br s)

[실시예 28]

4-시아노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



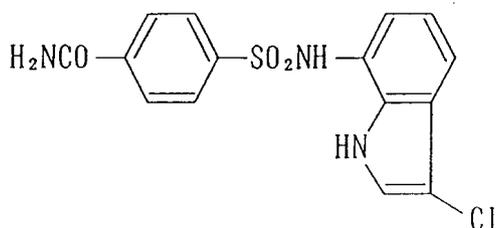
실시예1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 250.5-252°C (아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.67(1H, d, J=7.7Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz),
7.44(1H, d, J=7.7Hz), 7.78-7.87(2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 8.16-8.23(1H,
m), 10.28-10.43(1H, br), 11.92-12.09(1H, m)

[실시예 29]

4-카르바모일-N-(클로로-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



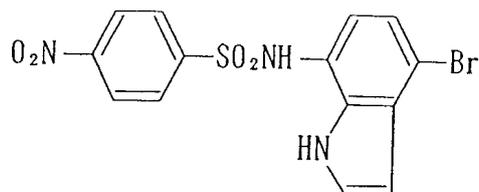
실시예 10의 화합물 1.0g(3.01밀리몰)을 에탄올 4.8ml에 가한 액을 교반하면서 30% 과산화수소수 2.4ml와 6N 수산화나트륨 수용액 360 μ l를 각각 3회로 나누어 가하였다. (반응온도 약 50°C). 50°C에서 다시 30분간 교반후, 희석염산을 가하여 산성으로 하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 분취, 수세, 황산마그네슘으로 건조후, 농축하여 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 600mg을 얻었다.

용점: 248°C 부근에서 착색, 분해를 시작하여 252.5-253.5°C에서 급속히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.76(1H, d, J=7.5Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.5
Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.59(1H, br s), 7.76-
7.83(2H, m), 7.91-7.98(2H, m), 8.12(1H, br s), 10.10(1H, s), 11.01-11.12
(1H, m)

[실시예 30]

N-(4-브로모-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드

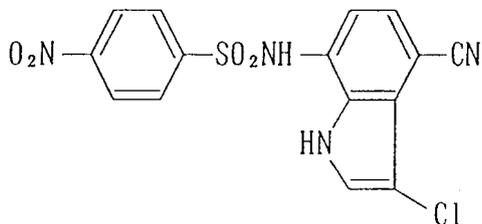


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.35-6.41(1H, m), 6.56(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=8.4, 0.8\text{Hz}$), 7.41-7.48(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.34(1H, s), 11.18-11.32(1H, m)

[실시에 31]

N-(3-클로로-4-시아노-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드

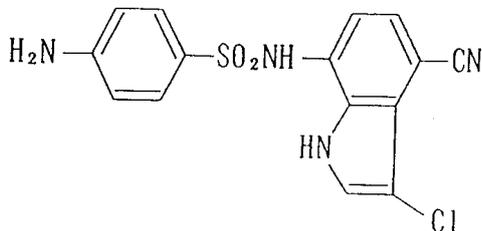


실시에 30의 화합물 200mg(0.505 밀리몰)을 N-메틸피롤리돈 0.8ml에 용해하고, 시안화 제 1구리 83mg(0.91 밀리몰)을 가하였다. 180-190°C에서 3시간 교반후, 빙수 40ml를 가하여 불용물을 여취, 수세하였다. 불용물을 뜨거운 에탄올과 뜨거운 클로로포름으로 추출하고, 농축후, 잔사를 실리카겔박층 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-시아노-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드 65mg을 얻었다. 이것을 실시에 2와 동일하게 하여 염소화하고, 표제화합물 42mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.98(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.99-8.08(2H, m), 8.31-8.40(2H, m), 10.75-10.95(1H, br), 11.62-11.73(1H, m)

[실시에 32]

4-아미노-N-(3-클로로-4-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드



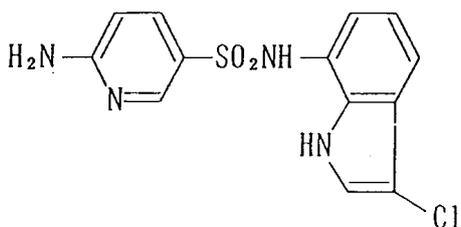
실시에31의 화합물에서 실시에 3과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 232°C 부근에서 서서히 분해를 시작하여 249.5-255°C에서 급속히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.09(2H, s), 6.52(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72-7.79(1H, m), 10.20(1H, s), 11.40-11.59(1H, m)

[실시에 33]

6-아미노-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아מיד



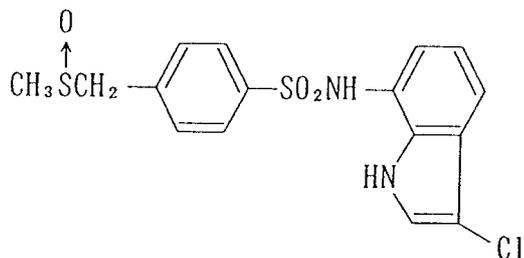
실시예 14의 화합물 2.48mg(7.25밀리몰)과 요오드화리튬(5.07 밀리몰)을 에탄올 25ml에 가하였다. 액체 암모니아 10ml를 가하고 봉인된 관안에서 26시간 가열후 농축하였다. 잔사를 아세트산에틸에 용해하고, 포화 탄화수소나트륨 수용액, 물로 순차 세정, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 982mg을 얻었다.

용점: 206-207°C (아세트산에틸-n-헥산으로 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.37(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83-6.94(1H, m), 6.88 (2H, br s), 6.99(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.25(1H, dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.70 (1H, s), 10.92-11.03(1H, m)

[실시예 34]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술피닐메틸)벤젠술폰아מיד

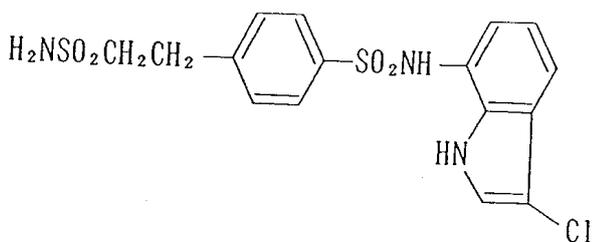


실시예 15의 화합물을 실시예24와 동일하게 산화하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.41(3H, s), 3.98(1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 4.18(1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.73(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.01(1H, br s), 11.03(1H, br s)

[실시예 35]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(2-술파모일에틸)벤젠술폰아מיד



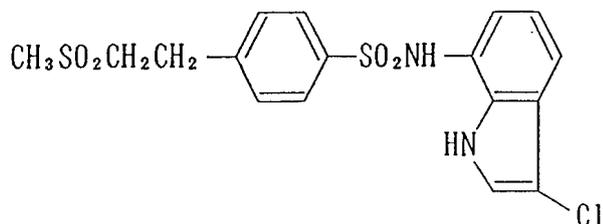
실시예 11의 화합물 865mg(3.05밀리몰)과 제조예 2의 화합물 376mg(2.84밀리몰)을 실시예 1과 동일하게 반응시켜 처리하여 얻은 N-(1H-인돌-7-일)-4-(2-술파모일에틸)벤젠술폰아מיד 957mg을 실시예 2와 동일하게 염소화하여 표제화합물 980mg을 얻었다.

용점: 217-219°C (분해) (에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.01-3.06(2H, m), 3.23-3.28(2H, m), 6.81(1H, dd, $J=7.5, 0.37\text{Hz}$), 6.88(2H, br s), 6.95(1H, dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.8, 0.37\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.99(1H, br s), 11.02(1H, br s)

[실시예 36]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(메틸술폰닐)에틸]벤젠술포나미드



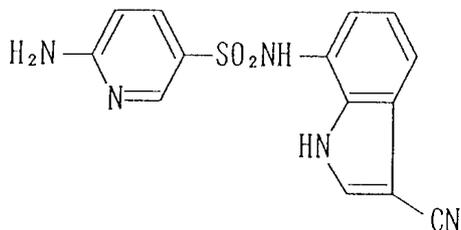
실시예 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 180°C 부근에서 착색되기 시작, 201-203°C에서 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.92(3H, s), 3.01-3.07(2H, m), 3.40-3.46(2H, m), 6.81(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.99(1H, br s), 11.03(1H, br s)

[실시예 37]

6-아미노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술포나미드



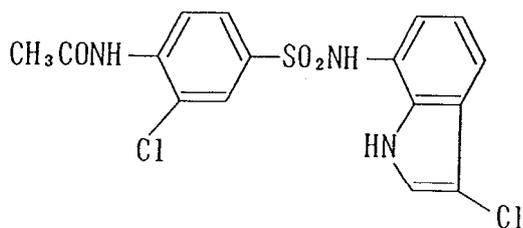
실시예 18의 화합물을 실시예 33과 동일하게 하여 아미노화하고, 표제화합물을 얻었다.

용점: 300°C 이상 (에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.39(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.89(2H, s), 7.11(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.19(1H, s), 9.72-9.90(1H, br), 11.78-11.92(1H, m)

[실시예 38]

4-아세트아미드-3-클로로-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

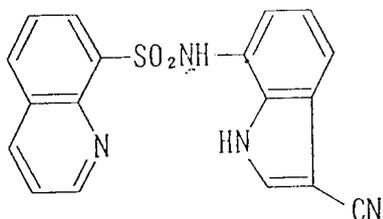


실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.14(3H, s), 6.77(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.69(1H, br s), 10.04(1H, br s), 11.11(1H, br s)

[실시에 39]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-8-퀴놀린술폰아미드

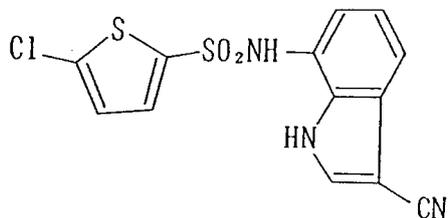


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.68(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.69-7.74(2H, m), 8.21(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.30(1H, dd, $J=8.2, 1.3\text{Hz}$), 8.35(1H, dd, $J=7.4, 1.4\text{Hz}$), 8.54(1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 9.15(1H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 10.04(1H, br s), 12.14(1H, br s)

[실시에 40]

5-클로로-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-티오펜술폰아미드

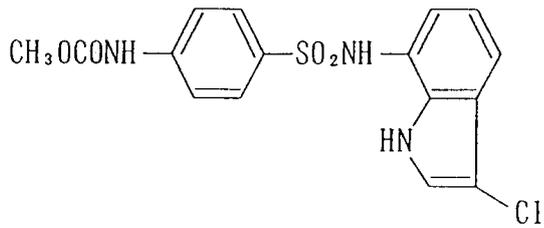


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.88(1H, ddd, $J=7.7, 2.2, 0.73\text{Hz}$), 7.16(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 10.42(1H, br s), 12.01(1H, br s)

[실시에 41]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-4-(메톡시카르보닐아미노)벤젠술폰아미드

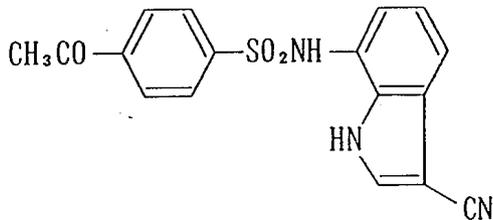


실시예 3의 화합물 38mg(0.18밀리몰)의 피리딘용액(1ml)에 클로로포름산메틸 170mg(1.8밀리몰)을 가하여 하루밤 실온에서 교반하였다. 반응혼합물을 농축하고 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 20mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.65(3H, s), 6.80(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.93(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=7.7, 0.37\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.85(1H, br s), 10.07(1H, s), 10.97(1H, br s)

[실시예 42]

4-아세틸-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

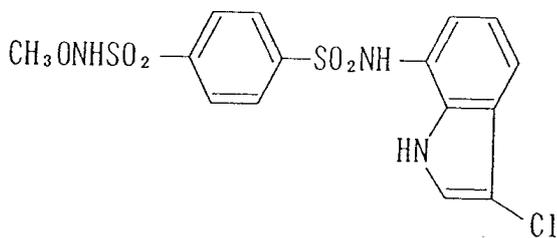


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.60(3H, s), 6.74(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.81-7.88(2H, m), 8.03-8.10(2H, m), 8.21(1H, s), 10.18-10.50(1H, br), 11.92-12.07(1H, m)

[실시예 43]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4(N-메톡시술폰파오일)벤젠술폰아미드

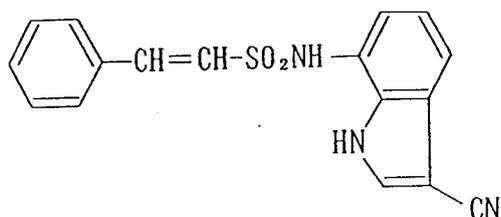


실시예 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.65(3H, s), 6.73(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98(4H, s), 10.29(1H, br s), 10.76(1H, br s), 11.12(1H, br s)

[실시예 44]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-β-스티렌술폰아미드

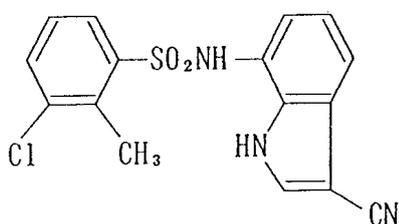


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.14-7.20(2H, m), 7.32(2H, s), 7.35-7.47(4H, m), 7.60-7.68(2H, m), 8.23(1H, s), 9.70-10.03(1H, br), 11.85-12.12(1H, br)

[실시에 45]

3-클로로-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-메틸벤젠술폰아미드

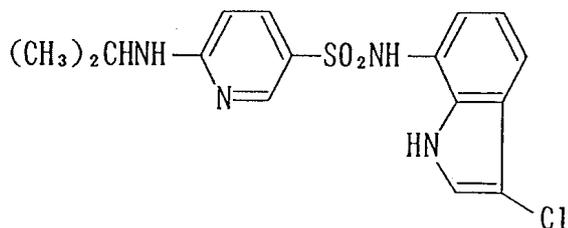


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.61(3H, s), 6.69(1H, d, J=7.7Hz), 7.04(1H, t, J=7.9Hz), 7.36(1H, dd, J=8.1, 7.9Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.73(1H, dd, J=8.1, 1.1Hz), 7.77(1H, dd, J=8.0, 0.82Hz), 8.25(1H, d, J=3.1Hz), 10.37(1H, s), 11.99(1H, br s)

[실시에 46]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-이소프로필아미노-3-피리딘술폰아미드



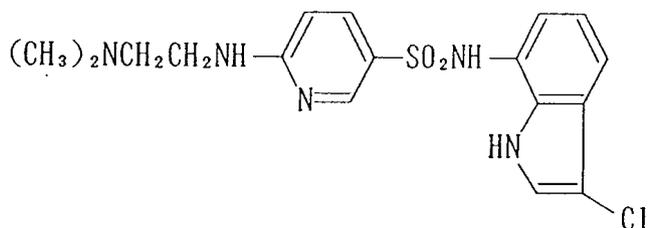
실시에 14의 화합물 400mg(1.17밀리몰)과 이소프로필아민 0.80ml(9.39밀리몰)를 디옥산 5ml에 가하여 봉인된 관안에서 100℃에서 7.5 시간 가열하였다. 농축후, 아세트산에틸에 용해하고, 희석 시트르산 수용액, 포화 탄화수소나트륨 수용액, 물로 순차 세정하였다. 황산 마그네슘으로 건조후, 농축하여 잔사를 실리카겔 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 235mg을 얻었다.

용점: 210°C 부근에서 착색시작하여 213-215°C에서 분해(아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 1.09(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.90-4.08(1H, m), 6.39(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.90-7.05(2H, m), 7.24(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.65-9.84(1H, br), 10.88-11.04(1H, m)

[실시예 47]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-피리딘술폰아미드

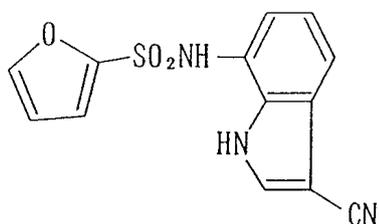


실시예 14의 화합물 N,N-디메틸에틸렌디아민에서 실시예 46과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.14(6H, s), 2.35(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.24-3.44(2H, m), 6.48(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.27-7.39(1H, m), 7.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.91-11.03(1H, m)

[실시예 48]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-푸란술폰아미드

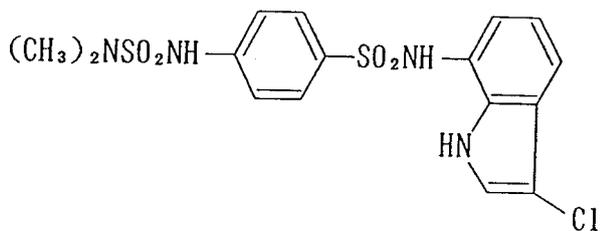


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 6.62(1H, ddd, $J=3.7, 1.8, 0.37\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.12(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.99-8.00(1H, m), 8.23(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 10.49(1H, br s), 12.04(1H, br s)

[실시예 49]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[(디메틸아미노술포닐)아미노]벤젠술포나미드

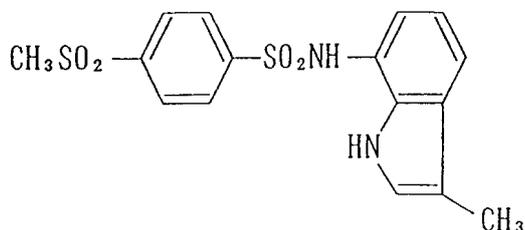


실시예3의 화합물과 디메틸술포아모일클로라이드에서 실시예1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.66(6H, s), 6.81(1H, dd, $J=7.7, 0.92\text{Hz}$),
6.95(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.47(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.98(1H, br s)

[실시예 50]

N-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술포닐)벤젠술포나미드

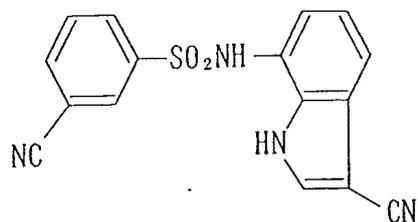


3-포르밀-7-니트로-1H-인돌 300mg(1.58 밀리몰)의 2-프로판올 현탁액(25ml)에 수소화붕소나트륨 580mg(15.3밀리몰)과 10% 팔라듐-탄소 150mg을 첨가하여 6시간 환류하였다. 반응계에 물을 가한후, 촉매를 여취하였다. 여액을 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수로 세정후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압유거하여 잔사를 피리딘 5ml에 용해하였다. 이것을 4-(메틸술포닐)벤젠술포닐클로라이드 170mg(0.67밀리몰)과 실시예 1과 동일하게 반응시켜 처리하여 표제화합물 149mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.18(3H, s), 3.24(3H, s), 6.69(1H, d, $J=7.7$
Hz), 6.81(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.06(1H, br s), 7.25(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.95(2H,
d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.14(1H, br s), 10.40(1H, br s)

[실시예 51]

3-시아노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술포나미드

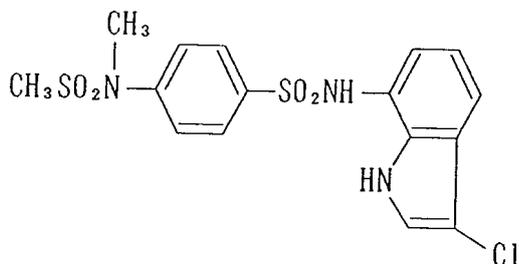


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.71(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.11-8.14(2H, m), 8.23(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 10.30(1H, br s), 12.05(1H, br s)

[실시에 52]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸메탄술폰아미드)벤젠술폰아미드



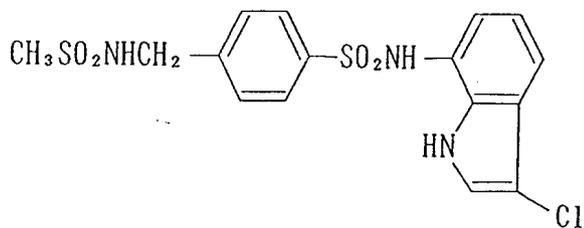
실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 199-201 $^{\circ}\text{C}$ (분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.98(3H, s), 3.24(3H, s), 6.83(1H, dd, $J=7.7, 0.37\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.26(1H, dd, $J=7.9, 0.55\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.50-7.54(2H, m), 7.72-7.76(2H, m), 10.04(1H, br s), 11.02(1H, br s)

[실시에 53]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[(메탄술폰아미도)메틸]벤젠술폰아미드



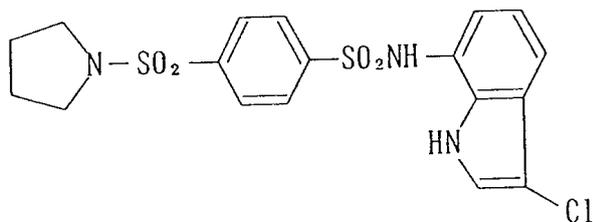
실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 180 $^{\circ}\text{C}$ 부근에서 착색이 시작되어 189-191 $^{\circ}\text{C}$ 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.81(3H, s), 4.19(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.94(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.47-7.49(1H, m), 7.64(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.00(1H, s), 11.03(1H, br s)

[실시에 54]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(1-피롤리딘술포닐)벤젠술포나미드

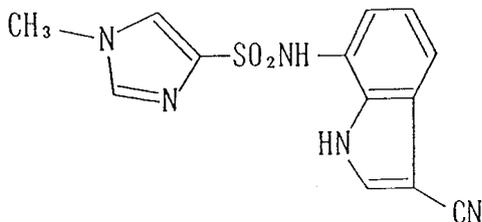


4-(1-피롤리딘술포닐)벤젠술포닐클로라이드와 제조예 10의 화합물에서 실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55-1.59(4H, m), 3.07-3.11(4H, m), 6.71(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95(1H, ddd, $J=8.2, 7.4, 1.2\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.18(1H, br s), 11.03(1H, br s)

[실시예 55]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-1-메틸-4-이미다졸술포나미드



실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.61(3H, s), 7.00(1H, dd, $J=7.7, 0.92\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.75-7.76(2H, m), 8.19(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 10.03(1H, br s), 11.92(1H, br s)

[실시예 56]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-[(2-히드록시에틸)아미노]-3피리딘술포나미드

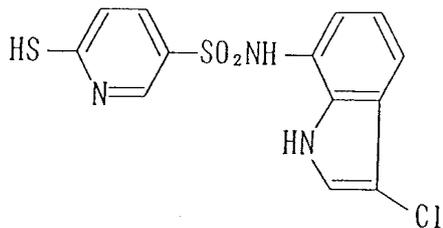


실시예 14의 화합물과 2-아미노에탄올에서 실시예 46과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.24-3.40(2H, m), 3.42-3.52(2H, m), 4.66-4.77(1H, m), 6.48(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.00(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.40-7.62(2H, m), 7.48(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.63-9.90(1H, br), 10.90-11.07(1H, m)

[실시예 57]

N-(3-1H-클로로-인돌-7-일)-6-메르캅토-3-피리딘술폰아미드

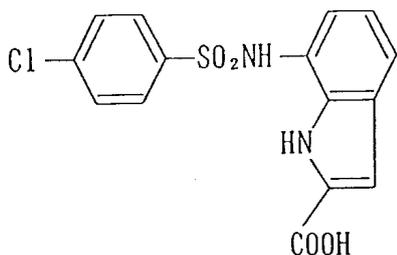


실시예 14의 화합물 340mg(0.99밀리몰)과 티오우레아 151mg(1.98 밀리몰)을 에탄올 5ml에 가하여 2시간 가열환류하였다. 농축후 잔사에 물 1.6ml와 탄산나트륨 57mg을 가하여 실온에서 10분간 교반하였다. 수산화나트륨 85mg을 가하고, 다시 10분간 교반후, 불용물을 여거하였다. 염산산성으로 하여 생긴 침전을 여취하여 수세후, 테트라히드로푸란에 용해하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 121mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 6.84(1\text{H, d, } J=7.6\text{Hz}), 7.03(1\text{H, t, } J=7.6\text{Hz}), 7.28(1\text{H, d, } J=9.2\text{Hz}), 7.31(1\text{H, d, } J=7.6\text{Hz}), 7.44(1\text{H, dd, } J=9.2, 2.4\text{Hz}), 7.48(1\text{H, d, } J=2.6\text{Hz}), 7.68(1\text{H, d, } J=2.4\text{Hz}), 9.58-9.80(1\text{H, br}), 11.08-11.19(1\text{H, m})$

[실시예 58]

7-(4-클로로벤젠술폰아미도)-1H-인돌-2-카르복산

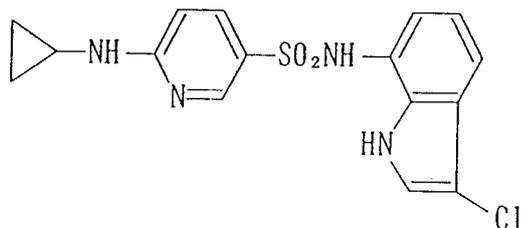


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) : 6.65(1\text{H, d, } J=7.6\text{Hz}), 6.87(1\text{H, dd, } J=8.0, 7.6\text{Hz}), 7.00(1\text{H, s}), 7.26(1\text{H, d, } J=8.0\text{Hz}), 7.56-7.65(2\text{H, m}), 7.68-7.77(2\text{H, m}), 9.62-10.00(1\text{H, br}), 11.40-11.74(1\text{H, br})$

[실시예 59]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-시클로프로필아미노-3-피리딘술폰아미드



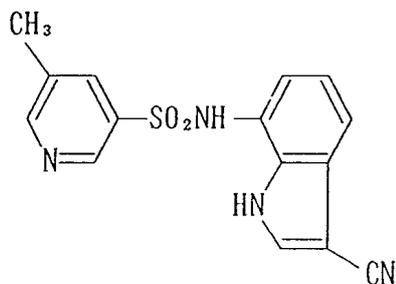
실시예 46과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 228°C 부근에서 착색이 시작되고, 233.5-235°C에서 분해(아세트산에틸 -n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.36-0.46(2H, m), 0.63-0.75(2H, m), 2.44-2.64 (1H, m), 6.45-6.64(1H, m), 6.93(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.57-7.73(2H, m), 8.25 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.68-9.90(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

[실시예 60]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-5-메틸-3-피리딘술폰아미드



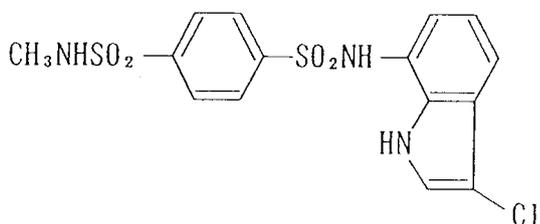
실시예1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 288°C 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.33(3H, s), 6.75(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.87-7.91(1H, m), 8.22(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.58-8.67(2H, m), 10.28(1H, br s), 11.95-12.08(1H, m)

[실시예 61]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[N-메틸술폰파모일] 벤젠술폰아미드

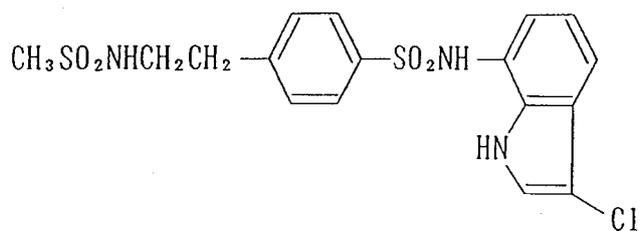


실시예1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.39(3H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.68(1H, q, $J=4.9\text{Hz}$), 7.87-7.93(4H, m), 10.20(1H, br s), 11.08 (1H, br s)

[실시예 62]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(메탄술폰아미도)에틸]벤젠술폰아미드

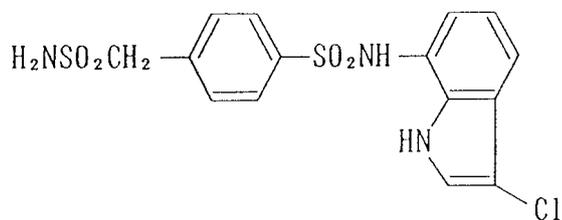


실시예 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.73-2.81(5H, m), 3.13-3.19(2H, m), 6.82(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.1, 7.7\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.97(1H, br s), 11.02(1H, br s)

[실시예 63]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(술포모일메틸)벤젠술폰아미드



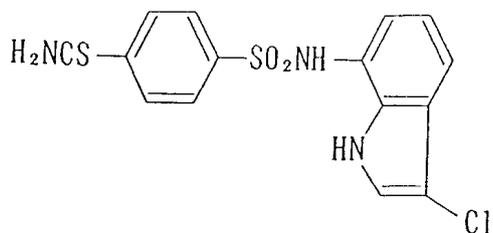
제조예 6의 화합물 389mg(1.44밀리몰)과 제조예 2의 화합물 159mg(1.2밀리몰)을 실시예 1과 동일하게 반응시키고, 처리하여 N-(1H-인돌-7-일)-4-(술포모일메틸)벤젠술폰아미드 233mg을 얻었다. 이것을 실시예 2와 동일하게 하여 염소화하여 표제화합물 160mg을 얻었다.

용점: 237-238.5°C(분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.33(2H, s), 6.84(1H, dd, $J=7.7, 0.73\text{Hz}$), 6.93(2H, s), 6.92-6.97(1H, m), 7.24(1H, dd, $J=7.9, 0.37\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.48-7.52(2H, m), 7.75-7.79(2H, m), 10.08(1H, br s), 11.04(1H, br s)

[실시예 64]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-티오키아르바모일벤젠술폰아미드



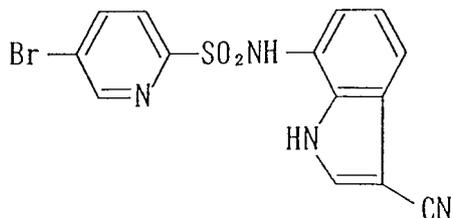
실시예 10의 화합물 400mg(1.21밀리몰)을 디메틸포름아미드 10ml에 용해하고 트리에틸아민 0.5ml를 가하였다. 욕온은 60-70°C에서 황화수소를 45분간 통하였다. 농축후, 잔사를 아세트산에틸에 용해하고, 희석염산, 포화탄산수소나트륨 수용액, 물에서 순차 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압유거후, 잔사를 실리카겔컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 355mg을 얻었다.

용점: 223-225°C (분해) (에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.81(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.73-7.80(2H, m), 7.86-7.93(2H, m), 9.58-9.73(1H, br m), 10.02-10.18(1H, br m), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

[실시예 65]

5-브로모-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-피리딘술폰아미드



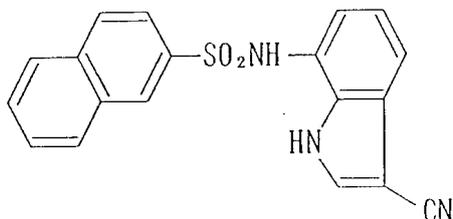
실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 245.5-246.5°C (분해) (아세트산에틸-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.82(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.29(1H, dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$), 8.92(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.42-10.67(1H, br), 11.93-12.08(1H, m)

[실시예 66]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-나프탈렌술폰아미드

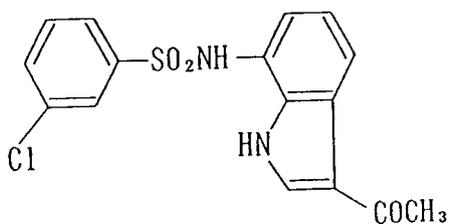


실시예 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.74(1H, dd, $J=7.6, 2.8\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=8.0, 0.46\text{Hz}$), 7.61-7.72(2H, m), 7.80(1H, dd, $J=8.6, 1.8\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 10.23(1H, br s), 12.01(1H, br s)

[실시예 67]

N-(3-아세틸-1H-인돌-7-일)-3클로로벤젠술폰아미드

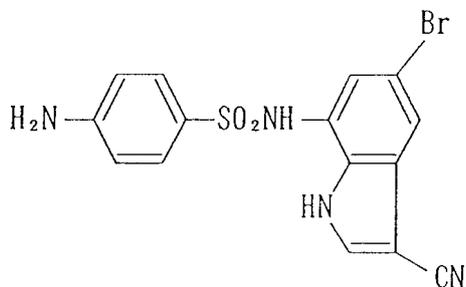


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.44(3H, s), 6.65(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.53-7.63(2H, m), 7.69-7.73(2H, m), 8.01(1H, dd, $J=8.1, 0.73\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 10.10(1H, s), 11.75(1H, br s)

[실시에 68]

4-아미노-N-(5-브로모-3-시아노-1H-인돌-7-일)벤젠술폰아미드

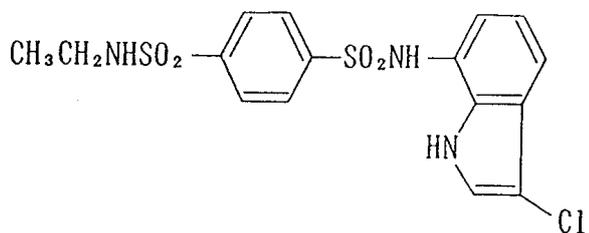


4-니트로벤젠술폰닐클로라이드와 제조예 14의 화합물에서 실시에 1과 동일하게 하여 얻은 N-(5-브로모-3-시아노-1H-인돌-7-일)-4-니트로벤젠술폰아미드를 산화백금 존재하에서 상온상압에서 수소첨가하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.07(2H, br s), 6.52(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97-6.99(1H, m), 7.36(2H, dd, $J=8.7, 1.6\text{Hz}$), 7.51(1H, br s), 8.25(1H, s), 9.93(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 11.97(1H, br s)

[실시에 69]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-에틸술파모일)벤젠술폰아미드



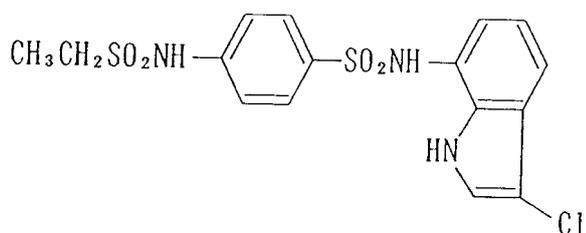
실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 213-215°C (에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.90(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76(2H, dq, $J_d=5.8\text{Hz}$, $J_q=7.2\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.95(1H, dd, $J=8.0$, 7.6Hz), 7.29(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.78(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.90(4H, s), 10.18 (1H, br s), 11.06(1H, br s)

[실시에 70]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(에탄술폰아미도)벤젠술폰아미드



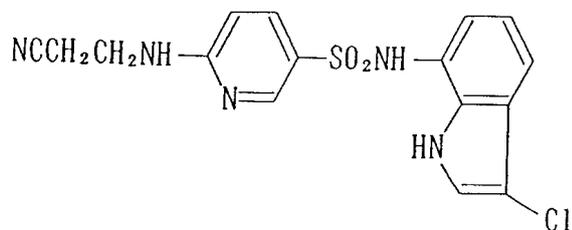
실시에 4와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 214-215°C (분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.14(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.9$, 7.7Hz), 7.23(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.90 (1H, br s), 10.37(1H, br s), 10.96(1H, br s)

[실시에 71]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-[(2-시아노에틸)아미노]-3-피리딘술폰아미드

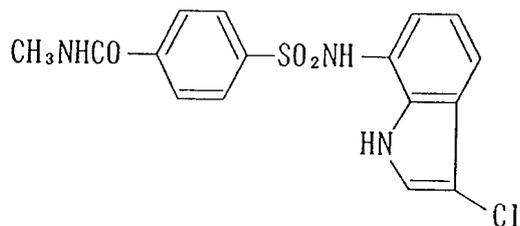


실시에 46과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.72(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.46-3.55(2H, m), 6.53 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=7.9$, 7.7Hz), 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.61(1H, dd, $J=9.0$, 2.4Hz), 7.78 -7.87(1H, m), 8.25(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.70-9.95(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

[실시에 72]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸카르바모일)벤젠술폰아미드



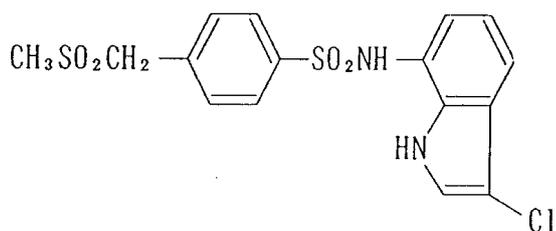
실시에 9의 화합물 533mg(1.68밀리몰)을 디메틸포름아미드 5ml와 디메틸설폭시드 2.5ml의 혼합액에 용해하고 메틸아민 염산염 171mg(2.53밀리몰) 트리에틸아민 705 μ l(5.06밀리몰)를 가하였다. 디페닐포스포릴아지드 436 μ l(2.02밀리몰)를 가하여 실온에서 하루밤 교반후 농축하였다. 아세트산에틸로 추출하고, 희석 염산, 포타환화수소나트륨 수용액, 물로 순차세정후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하고, N-(1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸카르바모일)벤젠술폰아미드 465mg을 얻었다. 이것을 실시예2와 동일하게 염소화하여 표제화합물 413mg을 얻었다.

용점: 252-253 $^{\circ}$ C(분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

1 H-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.76(3H, d, J=4.6Hz), 6.74(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J =7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.76-7.83(2H, m), 7.87-7.94(2H, m), 8.61(1H, q, J=4.6Hz), 10.10(1H, s), 11.03-11.13(1H, m)

[실시에 73]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸설포닐메틸)벤젠술폰아미드



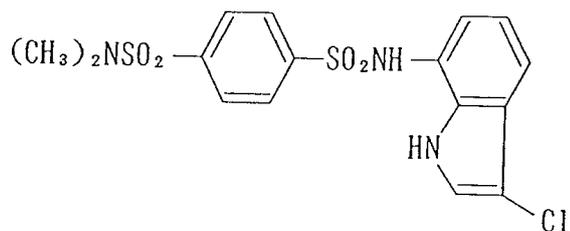
실시에 34의 화합물 510mg을 30%과산화수소수에 의해 실시예 23과 동일하게 산화하여 표제화합물 307mg을 얻었다.

용점: 225 $^{\circ}$ C 부근에서 착색이 시작되어 235 $^{\circ}$ C 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

1 H-NMR(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.88(3H, s), 4.57(2H, s), 6.77(1H, d, J=7.6 Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.7 Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.73-7.78(2H, m), 10.05(1H, br s), 11.04(1H, br s)

[실시에 74]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N,N-디메틸설파모일)벤젠술폰아미드

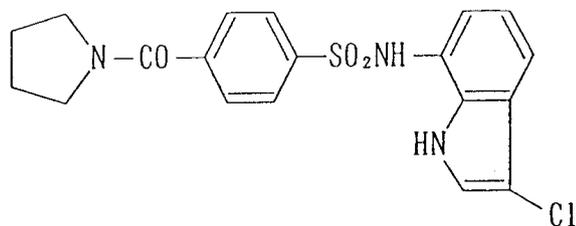


실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.57(6H, s), 6.71(1H, dd, $J=7.4, 0.6\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.19(1H, br s), 11.04(1H, br s)

[실시에 75]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(1-피롤리디닐카르보닐)벤젠술폰아미드

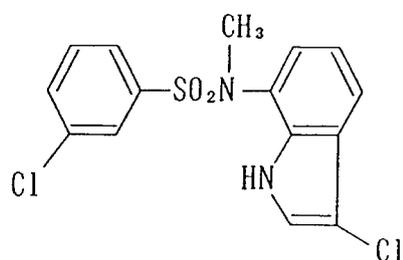


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 1.79(2H, dt, $J_d=12.8\text{Hz}, J_t=6.4\text{Hz}$), 1.85(2H, dt, $J_d=13.6\text{Hz}, J_t=6.8\text{Hz}$), 3.22(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.44(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.2\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.06(1H, br s), 11.01(1H, br s)

[실시에 76]

3-클로로-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-N-메틸벤젠술폰아미드

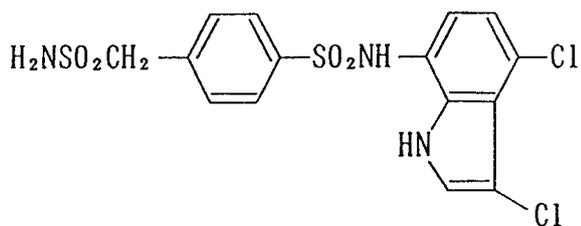


실시에 7의 화합물 120mg(0.352 밀리몰)을 디메틸포름아미드 10ml에 용해하여 수소화나트륨 (60%) 19.2mg(0.479밀리몰)을 가하였다. 실온에서 30분간 교반후 요오드화메틸 30 μ l(0.482 밀리몰)를 가하였다. 2시간후 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 87mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 3.26(3H, s), 6.51(1H, dd, $J=7.6, 0.64\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.54-7.59(2H, m), 7.65(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84(1H, ddd, $J=8.1, 2.1, 1.1\text{Hz}$), 11.62(1H, br s)

[실시에 77]

N-(3,4-디클로로-1H-인돌-7-일)-4-(술파모일메틸)벤젠술폰아미드



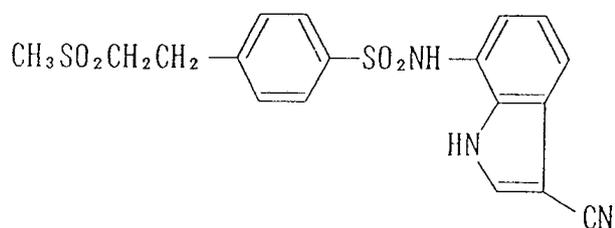
실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

용점: 297°C 부근에서 서서히 분해(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 4.34(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.1Hz), 6.93(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.1Hz), 7.57(1H, dd, J=2.7, 0.55 Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 10.10(1H, br s), 11.44(1H, br s)

[실시에 78]

N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-4-[2-(메틸술폰닐)에틸]벤젠술폰아미드

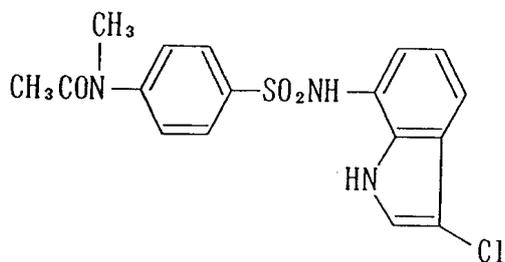


실시에 1과 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm) : 2.94(3H, s), 3.03-3.08(2H, m), 3.42-3.47(2H, m), 6.77(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz), 7.41(1H, d, J=8.1 Hz), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=8.2Hz), 8.20(1H, s), 10.09(1H, br s), 11.92(1H, br s)

[실시에 79]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸아세트아미도)벤젠술폰아미드

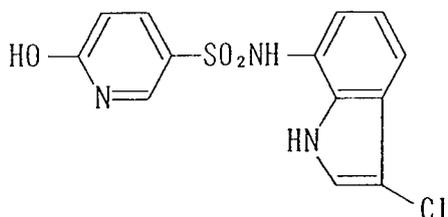


실시예1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.84(3H, br s), 3.16(3H, s), 6.81(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45-7.49(2H, m), 7.47(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.70-7.75(2H, m), 10.02(1H, br s), 11.01(1H, br s)

[실시예 80]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-히드록시-3-피리딘술폰아미드



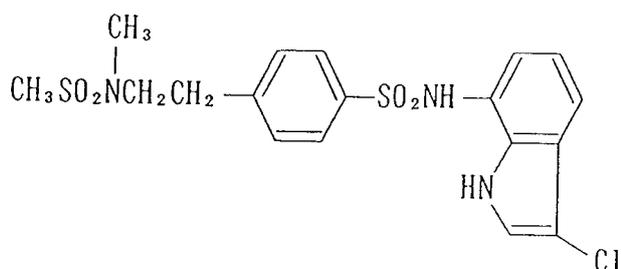
빙냉하에서 빙초산 2ml에 실시예33의 화합물 100mg(0.31밀리몰)을 녹인 액에 아질산나트륨 32mg(0.46밀리몰)의 수용액 1ml를 적하하여 가하였다. 1시간 교반후, 탄화수소나트륨 수용액을 가하여 pH 약 8로 하고, 다시 10분간 교반하였다. 아세트산에틸로 추출하여 수세, 황산마그네슘으로 건조하였다. 농축후, 잔사를 실리카겔 박층 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 54mg을 얻었다.

용점: 244-245°C (분해)(에탄올-n-헥산에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.39(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.04(1H, dd, $J=7.9, 7.7\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=9.5, 3.1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 9.76-9.94(1H, br), 11.01-11.13(1H, m), 11.98-12.15(1H, br)

[실시예 81]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(N-메틸메탄술폰아미도)에틸] 벤젠술폰아미드

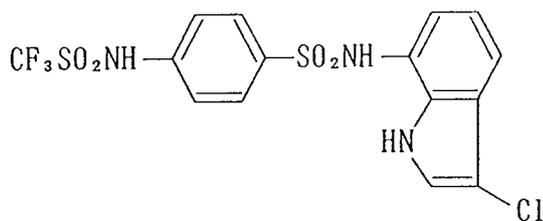


실시예 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.69(3H, s), 2.76(3H, s), 2.86(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.26(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=7.4, 0.55\text{Hz}$), 6.94(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=7.7, 0.37\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.94(1H, br s), 11.02(1H, br s)

[실시예 82]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(트리플루오로메탄술폰아미도)벤젠술폰아미드

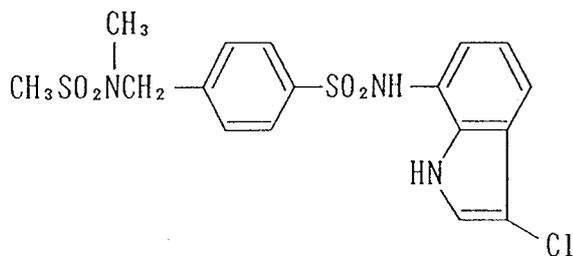


실시에 3의 화합물 62mg(0.19밀리몰)의 피리딘용액(5ml)에 0℃에서 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 128 μ l(0.76밀리몰)를 가하여 그대로 방새도록 교반하였다. 감압하에서 반응액을 농축하여 pH 7의 인산완충액을 가하고 아세트산에틸로 추출후, 포화식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하여었다. 감압하에서 용매를 유거하고 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 20mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.79(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=7.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.7Hz), 7.58(2H, d, J=8.1Hz), 9.84(1H, br s), 10.98(1H, br s)

[실시에 83]

N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4[(N-메틸메탄술폰아미도)메틸]벤젠술폰아미드



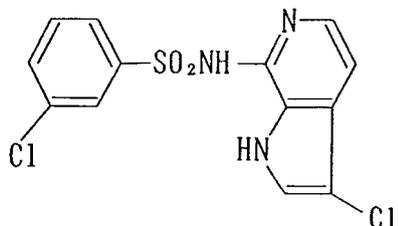
실시에 1 및 2와 동일하게 하여 표제화합물을 얻었다.

융점: 200.5-202℃(에탄올에서 재결정)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.63(3H, s), 2.94(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d, J=7.3Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.74(2H, d, J=8.2Hz), 10.00(1H, s), 11.00(1H, br s)

[실시에 84]

3-클로로-N-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-일)벤젠술폰아미드



2-브로모-3니트로피리딘에서 제조예1과 동일하게 하여 합성한 7-브로모-1H-피롤로-[2,3-c]피리딘 600mg(3.05밀리몰), 구리분말 194mg 및 염화 제 1구리603mg을 진한 암모니아수 84ml에 가하여 봉인관 안에서 120℃에서 15시간 가열후, 처리하여 7-아미노-1H-피롤로[2,3-c]피리딘 170mg을 얻었다. 이것을 실시에 1 및 2와 동일하게 반응시키고, 처리하여 표제화합물 57mg을 얻었다.

본원 발명의 술폰아미드 유도체의 독성에 대한 시험결과는 하기의 표에 나타난 바와 같다.

[표 4]

4일 또는 8일 동안 1일 1회 복강내 투약된 쥐에 있어서 사망을 일으키지 않는 투여량.

실시에 번호	투여량 (mg/kg)	투여기간 (일)	취급된 쥐의수
3	200	8	6
4	100	4	6
7	200	8	6
8	50	8	6
10	100	8	6
17	400	8	6
19	50	4	5
23	100	4	5
27	200	8	6
28	50	4	6
32	50	8	6
35	100	4	5
36	50	4	5
39	100	8	6
40	50	4	6
42	50	4	6
45	100	8	6
46	50	4	5
48	100	4	6
50	50	4	5
51	100	4	5
52	50	4	5
53	100	4	5
54	50	4	5
56	50	4	5
57	100	4	5
60	100	4	5
61	100	4	5
63	100	4	5
64	100	4	5

[표 5]

4일 또는 8일 동안 1일 1회 복강내 투약된 쥐에 있어서 사망을 일으키지 않는 투여량.

실시예 번호	투여량 (mg/kg)	투여기간 (일)	취급된 쥐의수
65	100	4	5
69	100	4	5
70	100	4	5
72	100	4	5
73	50	4	5
75	50	4	5
80	50	4	5

[표 6]

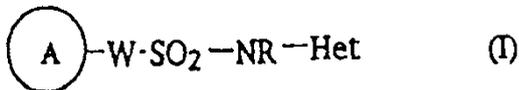
7일 동안 1일 1회 경구투여된 쥐에 있어서 사망을 일으키지 않는 투여량.

실시예 번호	투여량 (mg/kg)	투여기간 (일)	취급된 쥐의수
3	80	7	5
4	80	7	5
17	160	7	5
19	200	7	5
33	200	7	5

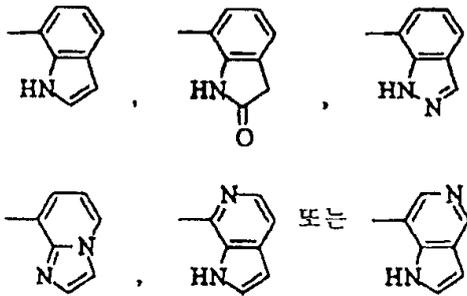
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)



(식중, A는 벤젠, 피리딘, 퀴놀린, 티오펜, 퓨란, 이미다졸, 또는 나프탈렌의 환을 나타내고, 하기에 의하여 치환될 수 있다.: C1-C3알킬기 또는 C3-C5 시클로알킬로 치환될 수 있는 아미노기, C1-C4알킬기, C1-C4알콕시, 히드록실, 니트로, 티올, 할로겐, 시아노, C1-C3알킬술포닐아미노, C1-C3알킬할로겐화물 C1-C3아실옥시, C1-C3 알킬-S(0)t-C1-C3 알킬(t는 0, 1 또는 2의 정수이다.), 모노 또는 디 C1-C3 알킬기 또는 C1-C3알콕실로 치환될 수 있는 아미노술포닐, 질소원자가 C1-C3알킬기로 치환될 수 있는 C1-C3알킬기 또는 C1-C3 알킬카르보닐아미노, C1-C3 알킬기로 치환될 수 있는 카바모일, 아미노술포닐 C1-C3 알킬기, C1-C3알킬옥시카르보닐아미노, 티오키아모일, 시아노 C1-C3 알킬아미노, 질소원자가 C1-C3알킬기로 치환될 수 있는 C1-C3알킬술포닐아미노 C1-C3알킬기, 히드록실 또는 시아노로 치환될 수 있는 C1-C3 알킬아미노, 시클릭C2-C5알킬아미노-술포닐 또는-카르보닐, 또는 트리플루오로메틸술포닐아미노. Het는 하기를 나타낸다:



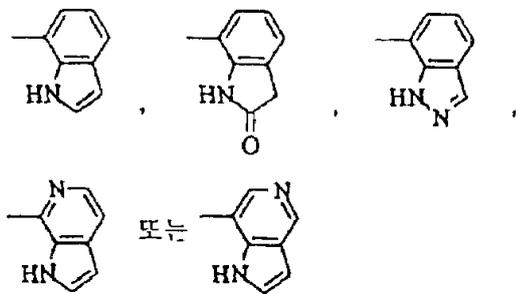
상기 할로겐, 포르밀, 아세틸, 시아노 C1-C4알킬기 또는 카르복실에 의하여 치환될 수 있다. W는 단일 결합 또는 식 $-CH=CH-$ 에 의하여 표시되는 그룹을 나타내며, R은 수소 또는 C1-C4알킬기를 나타낸다.)로 표시되는 것을 특징으로 하는 sulfonamide 유도체 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, W는 단일 결합인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.

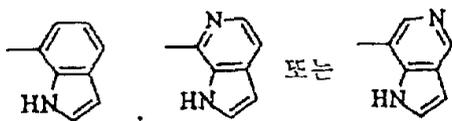
청구항 3

제1항에 있어서, W는 단일 결합이고, R은 수소이고, Het는 하기와 같은 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.



청구항 4

제 1항에 있어서 Het는 하기와 같은 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.



청구항 5

제 1항에 있어서 A는 벤젠 또는 피리딘의 환이고 W는 단일 결합이며 R은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서 하기의 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염.

- 1) 4-아미노-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 2) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메탄술폰아미도) 벤젠술폰아미드
- 3) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-시아노벤젠술폰아미드
- 4) 6-클로로-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드
- 5) 3-클로로-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 6) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-술파모일벤젠술폰아미드
- 7) N-(3,4-디클로로-1H-인돌-7-일)-4-술파모일벤젠술폰아미드
- 8) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술폰닐) 벤젠술폰아미드
- 9) 4-시아노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 10) 4-카르바모일-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 11) 6-아미노-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드
- 12) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(2-술파모일에틸) 벤젠술폰아미드
- 13) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(메틸술폰닐)에틸] 벤젠술폰아미드
- 14) 6-아미노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드
- 15) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-이소프로필아미노-3-피리딘술폰아미드
- 16) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-피리딘술폰아미드
- 17) 3-시아노-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 18) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸메탄술폰아미도)벤젠술폰아미드
- 19) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[(메탄술폰아미도)메틸] 벤젠술폰아미드
- 20) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-시클로프로필아미노-3-피리딘술폰아미드
- 21) N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-5-메틸-3-피리딘술폰아미드
- 22) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸술파모일) 벤젠술폰아미드

- 23) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(메탄술폰아미도)에틸] 벤젠술폰아미드
- 24) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(술포모일메틸) 벤젠술폰아미드
- 25) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-티오펜카르바모일벤젠술폰아미드
- 26) 5-브로모-N-(3-시아노-1H-인돌-7-일)-2-피리딘술폰아미드
- 27) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-에틸술포모일) 벤젠술폰아미드
- 28) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(에탄술폰아미도) 벤젠술폰아미드
- 29) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸카르바모일) 벤젠술폰아미드
- 30) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(메틸술포닐메틸) 벤젠술폰아미드
- 31) N-(3, 4-디클로로-1H-인돌-7-일)-4-(술포모일메틸) 벤젠술폰아미드
- 32) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-(N-메틸아세트아미도) 벤젠술폰아미드
- 33) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-히드록시-3-피리딘술폰아미드
- 34) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[2-(N-메틸메탄술폰아미도)에틸] 벤젠술폰아미드
- 35) 4-카르바모일메틸-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일) 벤젠술폰아미드
- 36) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-[(N-메틸메탄술폰아미도) 메틸] 벤젠술폰아미드
- 37) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-4-히드록시벤젠술폰아미드
- 38) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-5-술포모일-2-피리딘술폰아미드
- 39) 6-아세트아미도-N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-3-피리딘술폰아미드
- 40) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-1-메틸-4-이미다졸술폰아미드
- 41) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-6-포름아미도-3-피리딘술폰아미드
- 42) N-(3-클로로-1H-인돌-7-일)-5-술포모일메틸-2-피리딘술폰아미드

청구항 7



(식중, Aa환은 보호되어 있어도 좋은 A에 관하여 제1항에 정의된 것과 동일한 환을 표시하고, W는 제1항에 정의된 것과 동일하다.)로 표시되는 술폰산 또는 그 반응성 유도체와, 일반식(III)



(식중, R은 제1항에서 정의된 것과 동일하고, Het(a)는 보호되어 있어도 좋은 Het에 관하여 제1항에서 정

의된 것과 동일하다.)로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계; 및 얻어진 생성물이 보호기를 가질 때 그 보호기를 제거하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1항 기재의 술폰아미드 유도체 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 포함하는 것을 특징으로 하는 항종양제.

청구항 9

약리학적으로 유효량의 제1 항 기재의 술폰아미드 유도체 또는 그것의 약리학적으로 허용되는 염과 약리학적으로 담체를 함유하는 것을 특징으로 하는 종양치료용 의약조성물.