

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 209/08
C07D 307/00

(45) 공고일자 1991년12월06일
(11) 공고번호 특1991-0009936

(21) 출원번호	특1990-0000037	(65) 공개번호	특1990-0011728
(22) 출원일자	1990년01월04일	(43) 공개일자	1990년08월02일
(30) 우선권주장	293,522 1989년01월05일 미국(US)		
(71) 출원인	이. 아이. 듀폰 드 네모아 앤드 캄파니 도날드 에이. 호에스 미합중국 델라웨어 19898 윌밍톤 10번 앤드 마켓 스트리트		
(72) 발명자	더글라스 가이 배트 미합중국 델라웨어 19803 윌밍톤 록킹햄 드라이브 117		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 송재욱 (책자공보 제2587호)

(54) 5-리폭시게나제 억제제로서의 치환된 인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

5-리폭시게나제 억제제로서의 치환된 인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치환된 인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜 유도체, 이들의 제조방법, 이들을 함유하는 약한 조성물 및 5-리폭시게나제 억제제로서 이들을 사용하는 방법에 관한 것이다.

류코트리엔은 다수의 생물활성이 있는 산화된 다불포화 지방산이다. 류코트리엔은 효소 5-리폭시게나제에 의해 아라키돈산으로부터 생합성되며 불안정한 에폭사이드 중간체 류코트리엔 A₄(LTA₄)를 형성한다. 또한, 이러한 중간체에 효소가 작용하여 두 종류의 류코트리엔이 생성된다. 첫번째 류코트리엔은 류코트리엔 B₄(LTB₄)이다. 당해 화합물은 다형핵 백혈구(Polymorphonuclear leukocyte) 등의 염증세포에 대해 화학주성이며 염증세포의 탈과립화와 응집을 야기한다. 또한, 류코트리엔 B₄는 혈관 투과성을 증가시켜 부종을 형성시킨다. 두번째 류코트리엔인 LTC₄, LTD₄ 및 LTE₄는 글루타미온을 에폭사이드에 첨가하고 펩타이드 부위를 대사성 변화시킴으로써 LTA₄로부터 형성된다. 이들 화합물은 과민증의 서반응물질의 주요한 성분이며, 긴급한 과민반응에 영향을 끼친다. 다른 효과들 중에서, 이들 화합물은 평활근의 수축을 야기하고 점액 분비를 증가시키며 혈관 투과를 증가시킨다. 류코트리엔의 생합성과 생물활성을 논의한 다수의 문헌들을 입수할 수 있다[참조; Ford-Hutchinson, ISI Atlas of Science:Pharmacology(1987) 1, 25; Parker, Ann.Rev.Immunol.(1987) 5, 65; Needleman et al., Ann.Rev.Biochem.(1986) 55, 69; Sirois, Advan.Lipid Res.(1985) 21, 79; Kulkarni and Parale, Drugs of Today(1985) 21, 329].

이들의 다수의 생물학적 효과 때문에, 류코트리엔은 다수의 염증성 질환의 병변에 관련된다[참조:Bray, Agents Actions(1986), 19, 87; 및 상기에서 인용한 문헌들]. 이러한 질병은 건선, 접촉피부염 및 기타 피부 질환[Greaves, Leukotrienes:Their Biological Significance, P.J.Piper, ed; Raven(1986), p175; Kragballe and Voorhees, Acta Dermato-venereol(1985)Suppl. 120, 12], 천식 및 알러지[참조:Lewis and Robin, J.Allergy Clin Immunol.(1985) 76, 259], 염증성 장질환, 안염증, 관절염, 심근허혈 및 순환성 쇼크[참조:Lefler, ISI Atlas of Science:Pharmacology(1988) 2, 109]를 포함한다. 류코트리엔의 생합성을 효과적으로 억제하는 치료제는 류코트리엔이 주요한 역할을 하는 이러한 질병과 다른 염증성 질환의 치료에 유효하여야만 한다[참조:Taylor and Clarke, Trends Pharmacol Sci.(1986) 7, 100; Massicat et al., Prostaglandins(1986) 32, 481].

5치환체가 메틸, 아미노메틸 또는 탄소를 통하여 결합된 다른 치환체인 4-(하이드록시 또는 아실옥시)-5-치환된-인돌, 벤조푸란 및 -벤조티오펜은 화학문헌에 공지되어 있다[참조:Moody, J.Chem.Soc. Perkin Trans.1(1984), 1333; EL-Rayyes and AL-Salman, J.Prakt.Chem.(1976) 318, 816; Seemann et al., Helv.Chim.Acta.(1971) 54, 2411; Remers et al., J.Org.Chem.(1971) 36, 1232; Troxler et al., Helv.Chim.Acta(1968) 51, 1203; 영국 특허 제1,211,030호, 일본국 공개특허공보 제81-103,160호(Chem.Abs.1982 96:6740v)].

스에히로(Suehiro)와 에이무라(Eimura)는 5-옥소-2-메틸-4,4-비스(페닐메틸)-3-에톡시카보닐-4,5-디하이드로인돌을 디에논-페놀 전위반응시킨 다음 추가로 화학적으로 변환시켜 생성된 화학적 실재물

로서 2-메틸-4-하이드록시-5,6-비스(페닐메틸)인돌을 문헌에 발표하였다[참조: Bull. Chem. Soc. Japan(1969)42, 737].

상기에서 언급한 어떠한 문헌에도 이러한 화합물들의 류코트리엔 생합성 억제제 또는 소염제로서의 활성이 기재되어 있지 않다.

유럽 특허원 제 146,243호에는 2치환체가 카보닐 함유 관능성 그룹이거나 카보닐 함유 관능성 그룹을 함유하는 2-치환된 벤조티오펜 및 벤조푸란이 기재되어 있다. 이들 화합물은 5-리폭시게나제 억제제 및/또는 류코트리엔 생합성 억제제로서 특허청구되어 있다.

유럽 특허원 제 160,408호에는 리폭시게나제 억제제로서 3-옥시-치환된-벤조티오펜-2-카복사미드가 기재되어 있다.

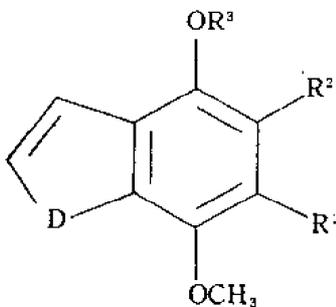
유럽 특허원 제 165,810호에는 류코트리엔 생합성 억제제로서 3-치환된 벤조티오펜 및 벤조푸란 유도체가 기재되어 있다.

유럽 특허원 제 166,591호에는 류코트리엔 생합성 억제제 및 소염제로서 1-벤질-2-카복시알킬인돌 유도체가 기재되어 있다.

유럽 특허원 제 187,487호에는 2위치에 5-테트라아졸 또는 5-테트라아졸릴아미노카보닐 치환체를 갖는 3-치환된 벤조푸란 및 벤조티오펜이 기재되어 있다. 이들 화합물은 알러지 치료제와 소염제로서 특허청구되어 있다.

유럽 특허원 제 200,443호에는 리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 생합성 억제제 및 소염제로서 3-메틸-4-하이드록시-5-프로필-7-할로-벤조푸란-2-카복실레이트 유도체가 기재되어 있다.

미합중국 특허 제 4,737,519호에는 다음 일반식의 치환된 나프탈렌, 인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜이 기재되어 있다.

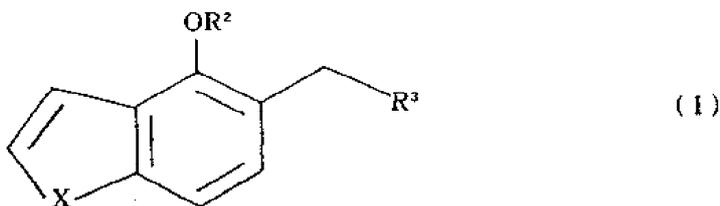


상기식에서, D는 (CH=CH), NCH₃, S 또는 O이고, R¹ 및 R²는 수소, 알킬, 알케닐 및 임의로 치환된 페닐이며, R³은 수소, 아세틸, 아미노아세틸, 치환된 벤조일 또는 다른 치환된 아실이고, 다수의 단서가 적용된다.

이들 화합물은 심장맥 혈전증과 호흡계에서의 점액의 과분비 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다. 또한, 이들은 류코트리엔 생성 및/또는 5-리폭시게나제를 억제하는 것으로 보고되어 있다.

상기에서 언급한 어떠한 문헌도 본 발명의 화합물을 기재하거나 당해 화합물이 5-리폭시게나제 억제 활성을 갖거나 소염제라는 사실을 제시하지 않았다.

본 발명에 따라 다음 일반식 (1)의 화합물이 제공된다:



상기식에서, X는 O, S 또는 MR¹(여기서, R¹은 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 벤질이다)이고, R²는 수소 또는 C(=O)R⁴(여기서, R⁴는 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시이다)이며, R³은 피리딜, 3,4-메틸렌디옥시페닐, O, S, N 및 NR⁸(여기서, R⁸은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이다)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5원 헤테로 사이클릭 환(단, 헤테로원자가 2개 존재하면 하나는 반드시 N이고, 헤테로원자가 1개만 존재하면 N일 수 없다) 또는 각각 F, Cl, Br, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 티오알킬, 탄소수 1 내지 4의 알킬설포닐 및 NR⁶R⁷(여기서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이거나, 함께 -(CH₂)₄-이다)로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐이다.

또한, 일반식 (1)의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물과 5-리폭시게나제 억제제 및 소염제로서 일반식 (1)의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

추가로, 이후에서 언급한 바와 같이, 일반식 (1)의 화합물의 제조방법을 제공한다.

바람직한 화합물은 X가 NR¹ 이고/이거나 R³ 이 페닐이고/이거나 R² 가 H 또는 C(=O)CH₃ 인 일반식 (1)의 화합물이다.

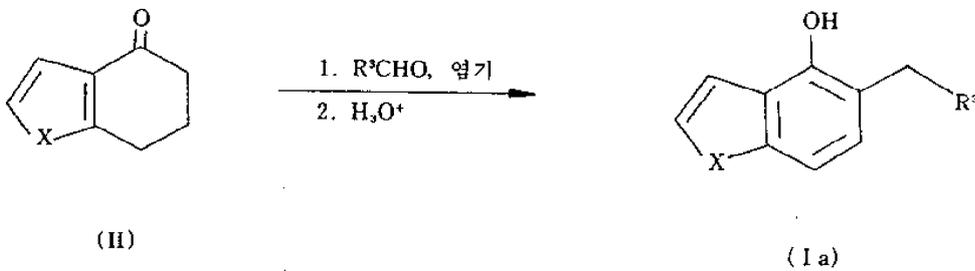
특히 바람직한 화합물은 (a) 1-메틸-4-하이드록시-5-페닐메틸인돌 및 (b) 1-메틸-4-아세톡시-5-페닐메틸인돌이다.

본 발명의 화합물의 제조방법은 다음에 기술되어 있으며 실시예 1 내지 4에 예시되어 있다.

R² 가 수소이고 X가 O,S 또는 NR¹ (단, R¹ 은 수소가 아니다)인 일반식 (1)의 화합물에 상응하는 일반식 (1a)의 화합물은 반응도식 A에 도시한 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조푸란(II, X=O), 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티오펜(II, X=S) 또는 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로인돌(II, X=NR¹)을 강산(예:칼륨 t-부톡사이드)의 존재하에 용매(예:t-부탄올)속에서 방향족 알데하이드 R³CHO로 처리하고, 이어서 양성자성 산으로 처리하여 생성된 음이온을 양성자화함으로써 목적하는 생성물을 제공한다. 반응은 실온 내지 반응용매의 비등점에서 수행한다.

출발 사이클릭 케톤(II)은 화학문헌에 공지되어 있다. 예를들면, 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조푸란과 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로인돌은 마쓰모토와 와타나베에 의해 제조되고[참조:Heterocycles(1984), 22, 2313], 피셔(Fieser)와 케넬리(Kennelly)는 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티오펜(IIc)의 제조방법을 보고하였다[참조:J.Am.Chem.Soc.(1935)57, 1611]. 치환된 벤즈알데하이드는 통상적으로 구입하거나 화학문헌에 잘 알려져 있는 다수의 방법중의 하나로 합성할 수 있다.

반응도식 A

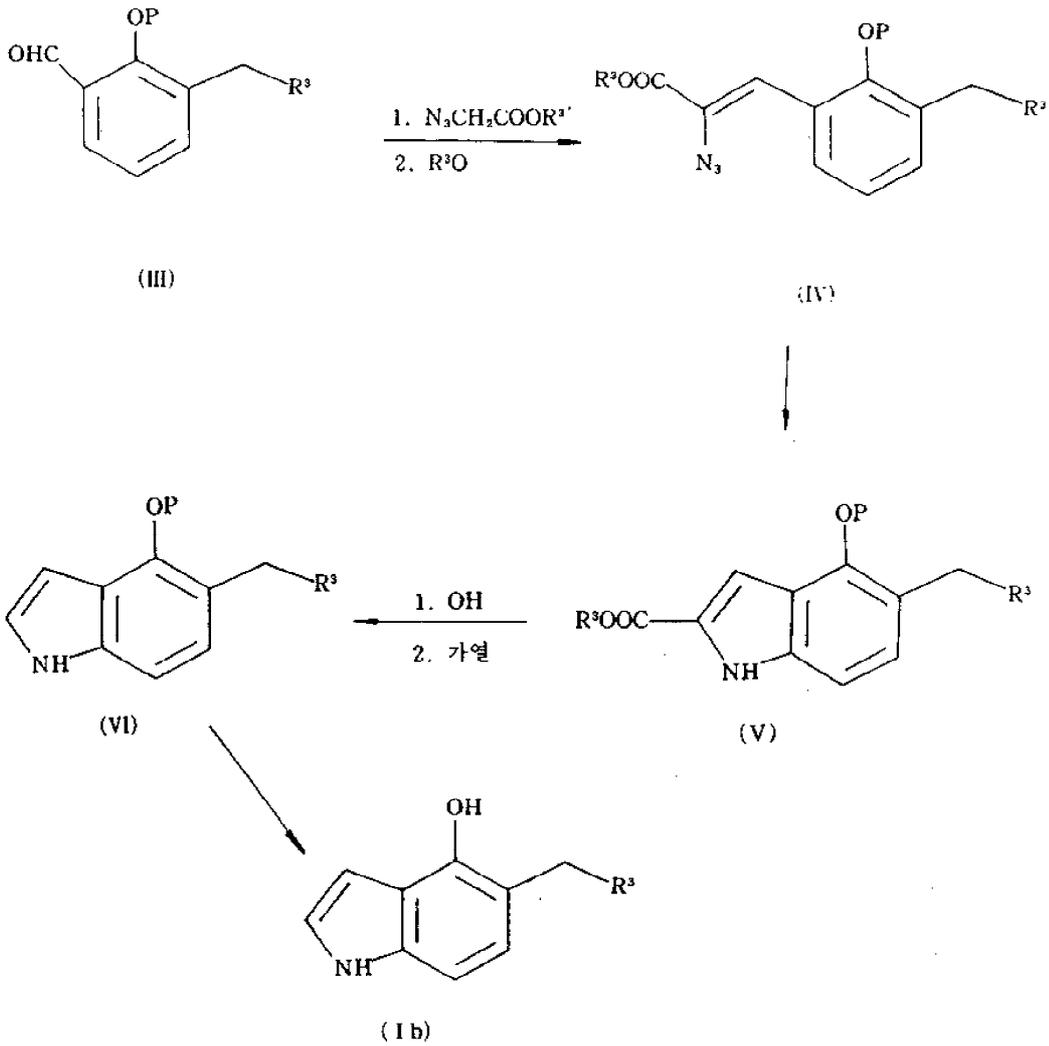


일반식 (1a)의 화합물의 제조를 실시예 1에서 설명한다.

X가 NH이고 R² 가 H인 일반식 (1)의 화합물에 상응하는 일반식 (1b)의 화합물을 반응도식 B의 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 방법[참조:Henn, Hickey, Moody, and Rees(J.Chem.Soc.Perkin Trans I, (1984), 2189)]을 이용하여 OP가 벤질 에테르 또는 메틸 에테르와 같은 보호된 하이드록실인 치환된 벤즈알데하이드(III)을 알킬아지도아세테이트의 알칼리 금속염(예:에틸아지도아세테이트의 나트륨염)으로 처리한다. 이 반응을 바람직하게는 -20°C 내지 0°C에서 적당한 용매(예:에탄올)속에서 수행한다. 생성된 치환된 아지도산 에스테르(IV)를 용매(예:톨루엔 또는 크실렌)속에서 약 100°C 내지 150°C로 가열하여 (V)를 제조한다. 일반식 (III)의 치환된 벤즈알데하이드를 화학 문헌에 공지되어 있는 표준합성법을 이용하여 제조할 수 있다.

(V)의 에스테르를 표준 반응조건을 이용하여 비누화하여(예:수성 산 또는 염기를 사용하는 처리법) 상응하는 카복실산을 제조한다. 이어서 카복실산을 표준방법을 사용하여 탈카복실화하여 보호된 화합물(VI)을 제조한다. 이러한 방법은 촉매(예:금속 구리)를 사용하여 용매(예:퀴놀린)속에서 산을 가열하는 것을 포함한다. 그다음 적당한 공지의 기술을 사용하여 보호그룹을 제거하여 (1b)를 제조한다. 예를들어, 벤질에테르 보호그룹을 불활성 탄소 지지체상의 촉매(예:팔라듐 금속)의 존재하에 적당한 용매(예:에탄올)속에서 수소화하여 제거할 수 있다.

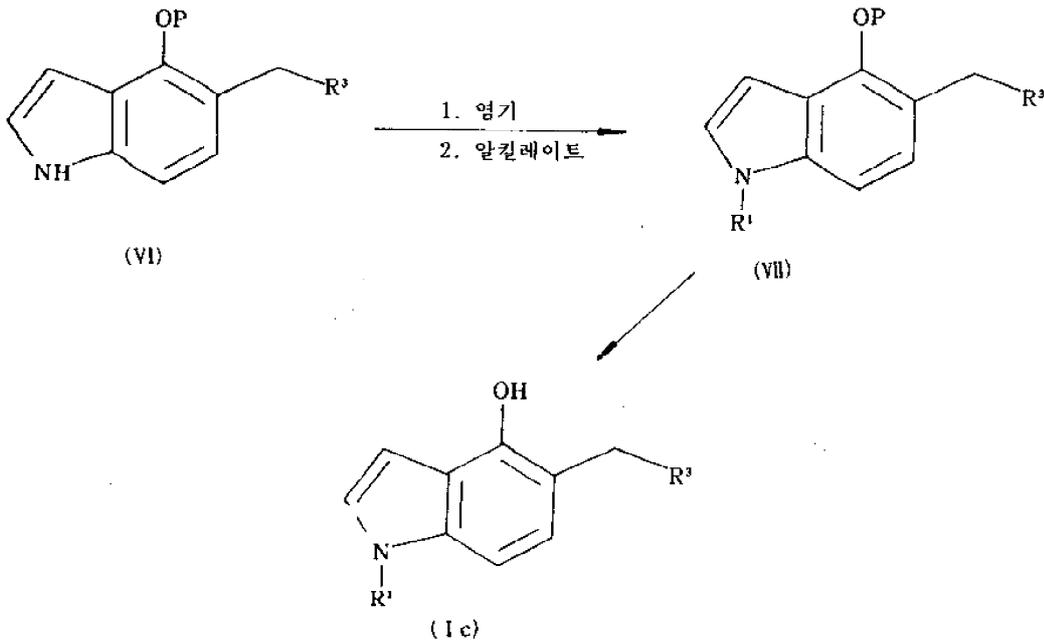
반응도식 B



이 방법에 의한 일반식 (Ib)의 화합물의 합성을 실시예 2에서 설명한다.

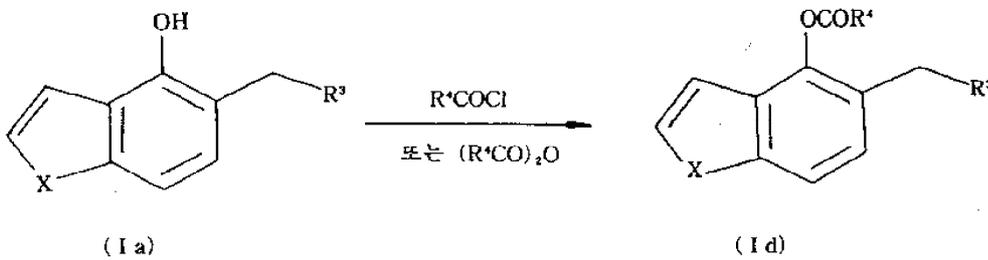
X가 NR¹ (여기서, R¹은 H가 아니다)이고 R²가 H인 일반식 (I)에 상응하는 일반식 (Ic)의 화합물을 반응도식 C에 도시한 바와 같이 제조할 수 있다. 반응도식 B에 도시한 바와 같이 제조할 수 있는 일반식 (VI)의 중간체 화합물을 염기(예:수소화나트륨, 나트륨 알콕사이드)로 처리하고 알킬화제 R¹Y (예:알킬 할라이드 또는 설펜산의 알킬 에스테르)로 처리한다. 이러한 반응을 용매(예:알콜 또는 테트라하이드로푸란)속에서 수행하고, 일반적으로 약 0°C 내지 용매의 비점 사이의 온도에서 수행한다. 이어서 보호그룹을 상술한 바와 같이 제거한다. 이 방법을 실시예 3에서 설명한다.

반응도식 C



R²가 수소가 아닌 일반식 (1)의 화합물에 상응하는 일반식 (1d)의 화합물을 반응도식 D에 도시한 바와 같이 상응하는 일반식 (1a)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이 반응을 아민 염기[예: 피리딘, 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘], 트리에틸아민]의 존재하에 아실화제[예: 산 클로라이드 R⁴COCl, 산 무수물(R⁴CO)₂O]로 출발물질을 처리하여 수행한다. 이 반응을 임의로 불활성 용매(예: 디클로로메탄)의 존재하에 수행할 수 있으며, 또는 아민 염기가 실온에서 액체이면, 염기가 반응 용매로서 작용할 수도 있다. 이 반응을 용매의 빙점 내지 비점 사이의 온도에서, 바람직하게는 약 -15°C 내지 실온에서 수행한다. 이러한 아실화 반응의 화학 문헌에 잘 공지되어 있다. 이 화합물의 제조를 실시예 4에서 설명한다.

반응도식 D



발명의 화합물의 제조를 실시예 1 내지 4에서 보다 상세히 설명한다. 이 실시예에서, 모든 온도는 °C이다. 모든 반응을 무수 질소 대기하에 수행한다. 감압하의 농축을 수 아스피레이터를 사용하여 로타리 증발기로 수행한다. 섬광 크로마토그래피는 문헌[Still, Kahn and Mitra(J.Org.Chem.(1978)43, 2923)]에 기재된 중간-압력 컬럼 크로마토그래피의 방법을 말한다. 크로마토그래피 용출제로서 사용하는 용매 혼합물의 조성은 용적 %로 표시한다. 핵자기공명(NMR) 스펙트럼이 200MHz의 영역 강도에서 취득된다; NMR데이타의 약어는 다음과 같다: s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, m=다중선, CDCl₃ =중수소클로로포름 용매, DMSO-d₆ =중수소-디메틸 설펍사이드 용매. NMR데이타의 피크 위치를 내부 표준 테트라메틸실란으로부터의 ppm(downfield)으로 기록한다. 적외선 스펙트럼이 박막(neat) 또는 무기질 오일중의 미세하게 분쇄된 현탁액(mull)으로서 취득된다; 데이타를 역 cm로 피크 위치로서 기록한다. 질량 스펙트럼에 대한 약어는 다음과 같다; Cl=메탄 화학학 이온화; 데이타를 모이온의 질량에 대한 하전 비율로서 기록한다.

[실시예 1]

[1-메틸-4-하이드로시-5-페닐메틸인돌(일반식 (1): X=NCH₃, R²=H, R³=페닐)의 제조]

3급-부탄올(250ml)중의 1-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로인돌(Matsumoto and Watanabe, Heterocycles(1984)22, 2313; 9.8g, 0.066mole) 및 벤조알데하이드(7.0g, 0.066mole)의 용액을 칼륨 3급-부톡사이드(14.7g, 0.13mole)로 처리하고, 가열 환류시킨다. 18시간후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N염산으로 산성화한다. 대부분의 3급-부탄올을 감압하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 감압농축시킨다. 오일상 잔류물을 헥산중에서 20% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피하여 담화색 고체(9.3g 59%)를 제조한다. 이

물질을 헥산/1-클로로부탄으로부터 재결정화하여 백색침상 물질(융점:75 내지 77℃)을 수득한다.

NMR(CDC₃) 7.23(m, 5H), 7.02(d, J=7Hz, 1H), 6.95(d, J=3Hz, 1H), 6.88(d, J=7Hz, 1H), 6.43(d, J=3Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.72(s, 3H); IR(Mull)3340; 질량 스펙트럼(CI)238.

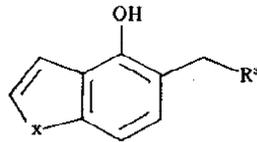
원소분석 C₁₆H₁₅NO

계산치: C: 80.97, H: 6.37, N: 5.90.

실측치: C: 80.78, H: 6.32, N: 5.81.

실시에 1의 방법을 이용하여 제조하거나 제조할 수 있는 대표적인 화합물을 표 1에 나타낸다.

[표 1]



실 시 예	X	R ³	수율(%)	융점(℃)
1a	NCH ₃	Ph	59	76-77°
1b	S	Ph	19	82-83°
1c	O	Ph	10	84-86°
1d	NCH ₂ Ph	Ph	74	112-113°
1e	NCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	66	101-103°
1f	NCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	66	117-119°
1g	NCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	36	133-135°
1h	NCH ₃	3-피리딜	9	201-203°
1i	NCH ₃	4-CH ₃ -Ph	25	104-106°
1j	NCH ₃	4-F-Ph	6	95-96°
1k	NCH ₃	4-Cl-Ph		
1l	NCH ₃	3,4-Cl ₂ -Ph		
1m	NCH ₃	3,4-F ₂ -Ph		
1n	NCH ₃	4-CH ₂ S-Ph		
1o	NCH ₃	4-(CH ₃ SO ₂)-Ph		
1p	NCH ₃	4-(CH ₃) ₂ N-Ph		
1q	NCH ₃	2-티에닐	56	오일

Ph=페닐

[실시에 2]

[4-하이드록시-5-페닐메틸인돌(일반식 (1):X=NH, R²=H, R³=페닐)의 제조]

[부분 A]

[2-페닐메톡시-3-페닐메틸벤즈알데하이드]

방법[참조:Tramposch, Kung and Blau(J.Med.Chem.(1983)26, 121)]을 이용하여 2-하이드록시 디페닐메탄을 3-(페닐메틸)살리실알데하이드(수율:56%)로 전환시킨다:NMR(CDC₃) 11.35(s, 1H), 9.35(s, 1H), 7.45-6.85(m, 8H), 4.00(s, 2H); 질량 스펙트럼(CI)213. 당해 하이드록시알데하이드(31.3g, 0.147mole)를 100℃에서 밤새 N,N-디메틸포름아미드(180ml)중의 벤질 브로마이드(25.2g, 0.147mole) 및 탄산칼륨(22.1g, 0.16mole)으로 처리한다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 증류시켜(170 내지 185℃, 0.1torr), 71%의 수율로 당황색의 점성 오일로서 표제 물질을 수득한다.

NMR(CDC₃) 10.3(s, 1H), 7.8-7.1(m, 13H), 4.9(s, 2H), 4.05(s, 2H).

[부분 B]

에틸 2-아지도-2'-벤질옥시-3'-페닐메틸신나메이트 테트라하이드로푸란(40ml)중의 에틸 아지도아

세테이트(54.0g, 0.42mole) 및 부분 A의 생성물(35.8g, 0.118mole)의 용액을 -5℃ 내지 0℃에서 보관된 에탄올(300ml)중의 나트륨(11.7g)의 교반 용액에 적가한다. 부가가 완결된 후, 차가운 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 덩혀준다. 혼합물을 물 2000ml에 부어넣고, 에틸아세테이트로 추출한다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고, 감압 농축시킨다. 잔사를 톨루엔으로 크로마토그래피하여 표제 화합물(35.0g, 72%)을 오일로서 수득한다.

NMR(CDCl₃) 8.2-8.0(m, 1H), 7.5-7.3(m, 5H), 7.3-7.0(m, 8H), 4.7(s, 2H), 4.3(q, 2H), 4.1(s, 2

H), 1.3(t, 3H) : 질량 스펙트럼(CI) 414.

[부분 C]

[2-에톡시카보닐-4-벤질옥시-5-페닐메틸인돌]

크실렌(400ml)중의 부분 B의 생성물(35.0g, 0.08mole)의 용액을 끓는 크실렌 100ml에 적가한다. 3시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 용매를 제거한다. 잔사를 톨루엔으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 융점 129 내지 131℃의 연황색 결정(22.5g, 73%)으로서 수득한다.

NMR(CDCl₃) 8.9(넓은 s, 1H), 7.6-7.1(m, 13H), 5.2(s, 2H), 4.4(q, 2H), 4.1(s, 2H), 1.4(t, 3H) :

질량 스펙트럼(CI) 386.

[부분 D]

[4-벤질옥시-5-페닐메틸인돌-1-카복실산]

물중의 수산화나트륨 1M용액(2ml)를 메탄올(100ml)중의 부분 C의 생성물(4.0g, 0.0mole)의 현탁액에 적가한다. 적가를 완결한 후, 혼합물을 50℃로 18시간동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 뜨거운 물 500ml에 슬러리화시킨 다음, pH를 물중의 HCl 1N용액으로 1.0으로 조절한다. 수성 용액을 염화메틸렌으로 추출한다. 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 잔사를 n-부틸 클로라이드와 소량의 메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 융점이 181 내지 183℃인 숨털 같은 백색 결정(3.02g, 84.6%)으로서 수득한다.

NMR(DMSO) 11.8(넓은 s, 1H), 7.5-7.0(m, 13H), 5.2(s, 2H), 3.95(s, 2H), 질량 스펙트럼(CI) 358.

[부분 E]

[4-하이드록시-5-페닐메틸인돌]

부분 D의 생성물(11.0g, 0.035mole), 청동구리(2.2g) 및 증류된 퀴놀린(165ml)의 혼합물을 질소로 15분동안 격렬하게 탈기시킨다. 혼합물을 불활성 대기로 유지시키면서 신속하게 15분 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시킨다. 냉각된 용액을 1N 수성 HCl에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 1N 수성 HCl로 세척하고, 분리시킨 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 셀라이트[®] (Celite[®])를 통해 여과하고 감압하에 농축시킨다. 생성된 오일을 톨루엔중의 5% 헥산으로 섬광 크로마토그래피하여 정성 오일을 45%의 수율로 수득하고, 정치시켜 고체화시킨다. 1-클로로부탄/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 융점이 104 내지 106℃인 숨털같은 백색 결정(3.5g, 36%)으로서 수득한다.

NMR(CDCl₃) 8.75(넓은 s, 1H), 7.5-7.1(m, 12H), 7.0(D, 1H), 6.65(m, 1H), 5.2(s, 1H), 4.1(s, 1

H) : 질량 스펙트럼(CI) 314.

[부분 F]

[4-하이드록시-5-페닐메틸인돌]

10% Pd/c(0.25g)을 함유하는 에탄올(50ml) 및 부분 E의 생성물(1.7g, 0.0054mole)의 용액을 H₂의 게이지 압력 45p.s.i.(3.1×10⁵ pa)하에서 18시간 동안 수소화시킨다. 용액을 셀라이트[®] (Celite[®])를 통해서 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 1-클로로부탄으로부터 재결정화하여 융점이 132 내지 134℃인 백색 침상 물질(1.0g, 84%)로서 수득한다.

NMR(DMSO) 10.85(넓은 s, 1H), 8.95(넓은 s, 1H), 7.25-6.6(m, 9H), 3.95(s, 2H) :

IR(mull) 3539 : 질량 스펙트럼(CI) 224.

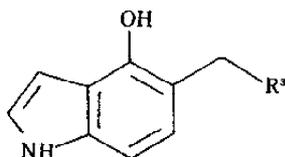
원소분석 : C₁₅H₁₃NO

계산치(%) : C ; 80.69, H ; 5.87, N ; 6.27

실측치(%) : C ; 80.7, H ; 5.82, N ; 6.18

실시에 2의 방법으로 제조하거나 제조할 수 있는 대표적인 화합물을 하기 표 2에 기재한다.

[표 2]



실시예	R ³	수율	용점 (°C)
2a	Ph	84%	132-134
2b	4-F-Ph		
2c	3-CH ₃ -Ph		

[실시예 3]

[1-에틸-4-하이드로시-5-페닐메틸인돌(일반식 (1)): X=NC₂H₅, R²=H, R³=페닐]

[부분 A]

[4-벤질옥시-5-페닐메틸(N, 에틸)인돌]

테트라하이드로푸란(THF)(10ml)중의 실시예 2의 부분 E의 생성물(1.75g, 0.0055mole)의 용액을 -5°C에서 수소화나트륨(0.17g, 0.0072mole)의 현탁액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한 후, THE(10ml)중의 에틸 요오다이드(0.67ml, 0.0083mole)의 용액을 적가한다. 생성된 용액을 질소하에 45°C에서 18시간 동안 교반한다. 용액을 물에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 감압하에 용매를 제거한다. 잔사를 용출액으로서 헥산중의 20% 에틸아세테이트, 이어서 톨루엔을 사용하여 2회 섬광 크로마토그래피한다. 표제 화합물을 깨끗한 무색 오일(1.6g, 83%)로서 수득한다.

NMR(CDCl₃) 7.5-6.9(m, 13H), 6.55(d, 1H), 5.15(s, 2H), 4.2-4.0(m, 4H), 1.45(t, 3H) : 질량스펙트럼 342.

[부분 B]

[1-에틸-4-하이드록시-5-페닐메틸인돌]

10% Pd/c(0.25g)을 함유하는 THE(50ml)와 부분 A의 생성물(1.6g, 0.0046mole)의 용액을 H₂의 게이지 압력 45p.s.i.(3.1 × 10⁵ Pa)하에 42시간 동안 수소화시킨다. 용액을 셀라이트®(Celite®)를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 톨루엔을 용출액으로 사용하여 섬광 크로마토그래피한다. 표제 화합물을 갈색 오일(0.7g, 60%)로서 수득한다.

NMR(DMSO) 9.0(넓은 s, 1H), 7.35-7.05(m, 6H), 6.85(s, 2H), 6.6(d, 1H), 4.1(q, 2H), 3.95(s, 2H), 1.3(t, 3H) : 질량 스펙트럼(CI) 252.

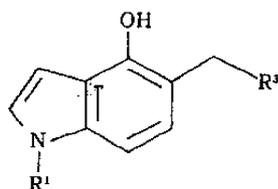
원소분석 : C₁₇H₁₇ON

계산치(%) : C : 81.24, H : 6.82, N : 5.57

실측치(%) : C : 80.89, H : 7.00, N : 5.43

실시예 3의 방법으로 제조하거나 제조할 수 있는 대표적인 화합물을 하기의 표 3에 기재한다.

[표 3]



실시예	R ¹	R ³	수율	용점(°C)
3a	C ₂ H ₅	Ph	60%	(오일)
3b	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Ph		

[실시예 4]

[1-메틸-4-아세톡시-5-페닐메틸인돌(일반식 (1): X=NCH₃, R²=COCH₃, R³=페닐)]

피리딘(40ml)중의 실시예 1a의 생성물(4.25g, 0.018mole)의 용액을 0℃에서 아세트산 무수물(2.74g, 0.027mole)로 처리한다. 혼합물을 실온으로 덮히고, 18시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 피리딘을 세척수가 산성으로 될 때까지 1N 염산으로 세척하여 제거한다. 이후에 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음, 감압하에 농축시킨다. 생성된 오일을 헥산중의 20% 에틸 아세테이트로 석광 크로마토그래피하여 정성 오일을 정량적인 수율로 수득하고, 천천히 고체화시킨다. 1-클로로부탄/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 용점이 56 내지 58℃인 백색 침상 물질(2.8g, 58%)을 수득한다.

NMR(CDCl₃) 7.4-7.2(m, 6H), 7.03(m, 2H), 6.28(d, J=3, 1H), 4.00(s, 2H), 3.23(s, 3H), 2.30(s, 3H)

H)

IR(mull) 1725; 질량 스펙트럼(CI) 280.

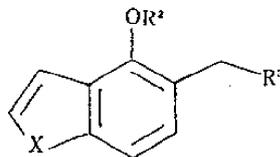
원소분석: C₁₆H₁₇NO₂

계산치(%): C: 77.39, H: 6.14, N: 5.01

실측치(%): C: 77.41, H: 6.14, N: 4.96

실시예 4의 방법으로 제조하거나 제조할 수 있는 대표적인 화합물을 하기의 표 4에 기재한다.

[표 4]



실시예	X	R ²	R ³	수율 (%)	용점 (°C)
6a	NCH ₃	COCH ₃	Ph	58	56-58°
6b	NCH ₃	COCH ₃	2-티에닐	32	84-86°
6c	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	100	(오일)
6d	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	64	92-94°
6e	NCH ₃	COCH ₃	4-CH ₃ -Ph	88	(오일)
6f	NCH ₃	COCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	62	112-113°
6g	S	COCH ₃	Ph		
6h	O	COCH ₃	Ph		
6i	NCH ₃	COCH ₂ CH ₃	Ph		
6j	NCH ₃	COCH ₃	Ph		
6k	NH	COCH ₃	Ph	87	(오일)
6l	NCH ₂ CH ₃	COCH ₃	Ph	89	69-71°

[약제학적 조성물]

본 발명의 화합물을 류마토이드 관절염, 골관절염, 건선, 접촉 피부염, 알레르기, 천식 및 기관지염을 포함하는(제한하는 것은 아니다) 염증을 치료하는데에 투여할 수 있으며 어떠한 수단으로도 포유 동물을 몸체에 제제의 활성 위치로써 활성 제제를 접촉시킨다. 개별적 치료제로서 또는 치료제와 결합하여 약제와 함께 사용하는데에 이용할 수 있는 어떠한 통상적인 수단으로써 투여할 수 있다. 단독으로 투여할 수 있으나 통상적으로 선택된 투여경로 및 표준 약제학적 관행에 근거하여 선택한 약제학적 담체와 함께 투여한다.

투여할 용량은 물론 특수 제제의 약리학적 특성 및 이의 양식과 투여 경로 등의 공시된 요인에 따라 변화한다; 나이, 건강 및 수용체의 중량; 특성과 증세 정도, 동시 치료 종류, 치료 회수 및 희망하는 결과, 통상적으로 활성 성분의 1일 용량은 체중 1kg당 약 0.1 내지 100mg일 수 있다. 1일 1kg당 통상적으로 0.5 내지 50mg, 바람직하게는 1 내지 25mg 1일 1 내지 6회로 분할 투여 또는 계속 방출 형태가 바람직한 결과를 수득하는데에 효과적이다.

내부 투여에 적절한 조성물(투여 형태)은 단위당 약 1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 당해 약제학적 조성물에서 활성 성분은 통상적으로 조성물 총 중량을 기준하여 약 0.5 내지 95중량%의 양으로 존재한다.

활성 성분은 캡슐, 정제와 분말 등의 고형 투약 형태 또는 액릭서, 시럽과 현탁액 등의 액체 투약

형태로 경구투여할 수 있다. 또한 무균 액체 투약 형태로 비경구투여할 수 있다. 또한 비내 분무 또는 폐흡입제의 형태로 흡입에 의해 투여할 수 있다. 또한, 연고, 크림, 겔, 페이스트, 로션, 분무, 에어로졸, 지질제 또는 철펜제와 같이 국소 투여할 수 있다. 투약 형태는 투여자에게 사용되며 활성 성분은 통상적으로 적절한 담체, 희석제, 보존제 또는 기타 부형제(참조: Remington's Pharmaceutical Science, A. Osol, 당해 분야에서 표준 참고문헌)를 함유할 수 있다.

젤라틴 캡슐은 활성성분과, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨, 전분, 셀룰로즈 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등의 분말 담체를 함유한다. 압착 정제와 분말을 제조하기 위해 유사한 희석제를 사용할 수 있다. 여러시간 동안에 걸쳐 계속적인 약물의 방출을 제공하기 위한 계속 방출 제품으로서 정제와 캡슐 양쪽을 제조할 수 있다. 어떠한 불쾌한 맛을 차단하여 대기중에서 정제를 보호하기 위해 압착 정제를 당피복 또는 필름 피복할 수 있거나 위장관에서 선택적인 분해를 위해 장용피복을 할 수 있다.

경구투여를 위한 액체 투약 형태는 환자의 만족을 증가시키기 위해 색소와 향료를 함유할 수 있다.

통상적으로 물, 적절한 오일, 염수, 수성 덱스트로즈(글루코스) 및 관련된 당 용액과 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 글리콜이 비경구 용액에 대한 적절한 담체이다. 비경구투여용 용액은 활성 성분, 적절한 안정화제 및 필요한 경우에 완충물질을 함유한다. 중아황산나트륨, 아황산나트륨이거나 아스코르브산 단독 또는 결합된 것 등의 산화방지제가 적절한 안정화제이다. 또한 구연산과 이의 염 및 나트륨 EDTA를 사용한다. 추가로 비경구 용액은 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올 등의 보존제를 함유할 수 있다.

국소적 연고, 크림, 겔 및 페이스트는 왁스, 파라핀, 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 균산, 동물성 및 식물성 지방, 활석 및 산화아연 또는 이의 혼합물이거나 기타 희석제 등의 희석제를 함유한다. 국소적 용액과 유액은, 예를들면, 용제, 용해제 및 유제 등의 통상적인 희석제(계면활성제가 존재하지 않는 분자량이 200미만인 용제는 제외한다)를 함유할 수 있다; 특정한 예로는 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 벤질 알코올, 프로필렌 글리콜, 오일, 글리세롤 및 소르비톨의 지방산 에스테르 또는 이의 혼합물이다. 국소적 투약용 조성물은 또한 보존제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

분말과 분무는 락토즈, 활석, 균산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물 등의 통상적인 희석제를 함유할 수 있다. 에어로졸 분무는 통상적인 분사제를 함유할 수 있다. 지질제는 활성 성분을 편입할 수 있는 지질이 중층을 형성하는 동물성 또는 식물성 지방 등의 물질에서 제조할 수 있다.

철펜제는 폴리아크릴아미드 및 물질을 피부에 전달하는 비율을 조절하기 위한 적절한 중합체로 제조된 반투막 등의 매트릭스로 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물을 투여하기 위한 약제학적으로 유용한 조성물을 하기와 같이 예시할 수 있다:

캡슐: 표준 두쪽 경질 젤라틴 캡슐 각각을 분말 활성 성분 50mg, 락토즈 175mg, 활석 24mg 및 마그네슘 스테아레이트 6mg으로 충전시킴으로써 다수의 단위 캡슐을 제조한다.

연질 젤라틴 캡슐: 두유 속에 활성 성분을 혼합하여 제조하고 활성 성분 50mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성하는 젤라틴 속으로 양변위 펄프로써 주입시킨다. 캡슐을 석유 에테르로 세척하고 건조시킨다.

정제: 용량 단위가 활성 성분 50mg, 마그네슘 스테아레이트 6mg, 미세결정성 셀룰로오스 70mg, 옥수수전분 11mg 및 락토즈 225mg이 되도록 통상적인 공정으로 다수의 정제를 제조한다.

현탁액: 각각의 5ml가 미세하게 분할된 활성 성분 25mg, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스 200mg, 벤조산 나트륨 5mg, 소르비톨 용액(미합중국 약전) 1.0g 및 바닐린 0.025mg을 함유하도록 수성 현탁액을 경구투여용으로 제조한다.

주사용: 10용적%의 프로필렌 글리콜과 물 속에 1.5중량%의 활성 성분을 교반시킴으로써 주사투여용으로 적절한 비경구 조성물을 제조한다. 통상적으로 사용하는 기술로써 용액을 살균한다.

비내 분무: 각각의 1ml가 활성 성분 10mg, 메틸파라벤 1.8mg, 프로필파라벤 0.2mg 및 메틸셀룰로오스 10mg을 함유하도록 수용액을 제조한다. 용액을 1ml 병 속으로 조제한다.

폐 흡입제: 활성 성분의 최종 농도가 용기당 10mg이 되며 용기 속의 폴리솔베이트 80의 최종농도가 1중량%가 되도록 폴리솔베이트 80속의 활성 성분의 균일한 혼합물을 제조한다. 혼합물을 각각의 캔 속으로 조제하며 밸브를 캔 위에서 오그라들게 하고 필요한 양의 디클로로 테트라플루오로에탄올 압력하게 가한다.

연고: 백색 페트로라움 48중량%, 액체 페트로라움 10%, 글리세롤 모노스테아레이트 8%, 이소프로필 미리스테이트 3% 및 70°C에서 라놀린 20%의 혼합물에 활성 성분을 가한다. 완전하게 혼합한 다음, 각 파라벤의 최종 농도가 0.15%, 물이 8% 및 나트륨 아세톤 비셀파이트가 0.5%가 되도록 나트륨 아세톤 비셀파이트를 함유하는 물속의 메틸 및 프로필 파라벤의 따뜻한 용액을 가한다. 실온에 도달할 때까지 혼합물을 교반한다.

[용도]

효소의 출처로서 래트 호염기성 백혈병(RBL-1) 세포를 사용하여 시험관내 테스트 시스템에서 본 발명의 화합물이 5-리폭시게나제를 억제하는 것으로 나타난다. 테스트 방법은 자크슈크(Jakschik) 등이 개발한 공정을 변경한 것이다[Prostaglandins(1978) 16, 733; Biochem.Biophys.Res.Comm. (1980) 95, 103; Biochem.Biophys.Res.Comm. (1981) 102, 624].

균질화된 RBL-1 세포로부터의 상등물 10,000×g을 pH 7.0 포스페이트 완충액 속에서 5분 동안 테스트

트 화합물과 함께 배양시킨다. ¹⁴C-아라키돈산을 가하여 반응을 개시하고 37°C에서 2분 동안 계속되도록 한다. 드라이 아이스/에탄올 슬러리에서 냉동시킴으로써 반응을 종결시키고 실리카겔 컬럼 위의 기질에서 5-리폭시게나제 제품을 분리한다. 생성된 개개의 리폭시게나제의 양을 측정하여 억제율을 계산한다.

본 발명의 선택된 화합물에 대한 5-리폭시게나제 억제 활성을 표 5에 나타낸다.

[표 5]

예	5-리폭시게나제 IC ₅₀ , μM
1a	0.056
1b	0.13
1c	0.40
1d	0.042
6a	0.42

본 발명의 화합물은 아라키돈산-유발 귀 부종을 억제함을 알 수 있다. 이러한 분석은 또한 본 발명의 화합물에 의해 일어나는 류코트리엔의 환원을 의미하며 병리학적 방법에서 류코트리엔의 생성이 관련되는 기타 질병에서 당해 화합물의 용도를 나타낸다.

분석은 다음에 기재된 공정을 변경한 것이다.[Young et al, J.Invest.Dermatol (1983) 80, 48]. CF1 마우스의 귀 내부 표면에 아세톤 용액으로서 아라키돈산 1mg을 가한다. 아라키돈산을 가하기 직전에 아세톤에 용해된 테스트 화합물을 귀에 가한다. 가한 다음, 한시간 후에 생검 펀치로 귀에서 6mm의 원반을 제거하여 중량을 측정한다. 테스트 화합물의 부재하에 발생하는 종창의 억제율로서 결과를 측정한다.

아라키돈산 귀부종 분석에서 본 발명의 선택된 화합물에 대한 활성을 표 6에 나타낸다.

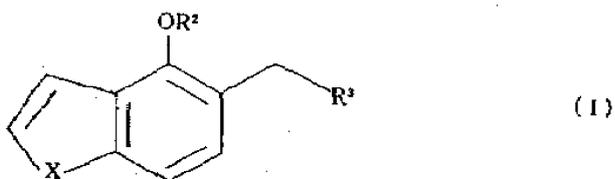
[표 6]

예	아라키돈산 귀부종 100μg/귀에서 %억제율
1a	74
1b	53
1c	42
1d	41
1e	64
1g	54
6a	72
6b	54
6c	72

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식 (1)의 화합물:



상기식에서, X는 O,S 또는 MR¹(여기서, R¹은 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 벤질이다)이고; R²는 수소 또는 C(=O)R⁴(여기서, R⁴는 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시이다)이며; R³은 피리딜, 3,4-메틸렌디옥시페닐; O,S,N 및 NR⁸(여기서, R⁸은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이다)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5원 헤테로 사이클릭 환(단, 헤테로원자가 2개 존재하면 하나는 반드시 N이고, 헤테로원자가 1개만 존재하면 N일 수 없다); 또는 각각 F,Cl,Br, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 티오알킬, 탄소수

1 내지 4의 알킬설폰닐 및 NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이거나, 함께 -(CH₂)₄-이다)로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹에 의해 임의로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 NR¹인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R³이 페닐인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R²가 수소 또는 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{--CCH}_3 \end{matrix}$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 NR¹이고 R³이 페닐이며 R²가 수소 또는 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{--CCH}_3 \end{matrix}$ 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 1-메틸-4-하이드록시-5-페닐메틸인돌인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 1-메틸-4-아세톡시-5-페닐메틸인돌인 화합물.

청구항 8

약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제1항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 9

약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제2항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 10

약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제3항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 11

약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제4항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 12

약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제5항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 13

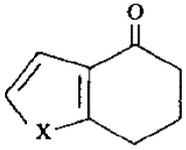
약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제6항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 14

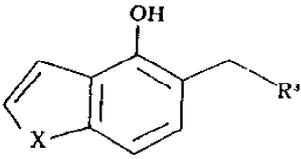
약제학적으로 허용되는 담체와 5-리폭시게나제 억제량의 제7항의 화합물로 필수적으로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 15

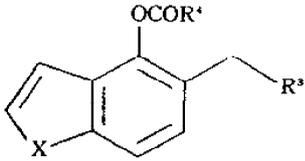
a) 일반식 (II)의 화합물을 염기의 존재하에 용액속에서 일반식 R³CHO의 알데하이드(여기서, R³은 제1항에서 정의한 바와 같다)와 반응시키고, b) 생성된 화합물을 산성화시켜 일반식 (Ia)의 화합물을 수득하고, 임의로 c) 단계 b)에서 수득한 화합물을 일반식 R⁴COCl의 산클로라이드 또는 일반식 (R⁴CO)₂O의 무수물(여기서, R⁴는 제1항에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 일반식 (I d)의 화합물을 수득함을 포함하여 제1항의 화합물을 제조하는 방법:



(II)



(I a)



(I d)

상기식에서, X는 O, S 또는 NR¹이고; R³ 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 같고; 단, R¹은 일반식 (II)에서 수소가 아니다.