

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 209/82 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월08일 10-0586761 2006년05월29일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1999-0013438	(65) 공개번호	10-1999-0083233
(22) 출원일자	1999년04월16일	(43) 공개일자	1999년11월25일

(30) 우선권주장                      09/062,328                      1998년04월17일                      미국(US)

(73) 특허권자                      일라이 릴리 앤드 캄파니  
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼레이트 센터

(72) 발명자                      앤더슨, 벤자민, 알란  
미국46077인디애나주지온스빌카타리나웨이1644

  마크, 니콜라스, 제임스  
미국46217인디애나주인디애나폴리스사우쓰메리디안스트리트7215

  베스티안, 줄리, 앤  
미국46107인디애나주비치그로브모닝선레인1028

  하안, 낸시, 케이  
미국46228인디애나주인디애나폴리스섬머스위쓰레인3610

  하퍼, 리차드, 왈츠  
미국46208인디애나주인디애나폴리스노쓰메리디안스트리트3025아파  
트먼트806

  하이트, 개리, 알란  
미국46227인디애나주인디애나폴리스사우쓰애즈베리스트리트4305

  킨닉, 마이클, 딘  
미국46217인디애나주인디애나폴리스사우쓰크릭드라이브343

  린, 호-셴  
미국46217인디애나주인디애나폴리스트레벨리안웨이8128

  론카리치, 리차드, 제임스  
미국46033인디애나주카멜콜포터레인4760

  맥길, 존, 맥닐, 3세  
미국46143인디애나주그린우드아텐플레이스2254

  미헬리치, 에드워드, 데이비드  
미국46032인디애나주카멜스프링필레인10998

  모린, 존, 마이클, 주니어

미국46112인디애나주브라운스버그로즈론애비뉴9

필립스,마이클,르로이  
미국46217인디애나주인디애나폴리스사우스크릭코트8754

리체트,마이클,엔리코  
미국46250인디애나주인디애나폴리스바론코트5832

셀,다니엘,존  
미국46142인디애나주그린우드레저레인376

소여,제이슨,스콧  
미국46220인디애나주인디애나폴리스노쓰윈스롭애비뉴5718

세비즈,리차드,윌터  
미국46220인디애나주인디애나폴리스하프문레인6053

바질레프,로버트,테오도어  
미국46228인디애나주인디애나폴리스체리레인4651

(74) 대리인                    장수길  
                                      김영

심사관 : 강태현

## (54) 치환된 트리시클릭류

### 요약

신규 트리시클릭류가 패혈증성 쇼크와 같은 질병의 치료를 위해 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출을 억제하는 화합물의 용도와 함께 기재되어 있다.

### 색인어

트리시클릭, 패혈증성 쇼크, 지방산, 포스포리파아제, 아라키돈산

### 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 출원은 1998년 4월 17일 출원한 미국 특허 출원 번호 제 09/062,328호의 이익을 청구하는 것이다.

본 발명은 패혈증성 쇼크와 같은 질병을 위한 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출억제에 유용한 신규 치환 트리시클릭 유기 화합물류에 관한 것이다.

인간의 비취장 분비 포스포리파아제 A<sub>2</sub>(이하 "sPLA<sub>2</sub>"라 함)의 구조 및 물리적 성질은 본문에 참고문헌으로 제시된 간행물인 두가지 논문 [즉, "Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A2 Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid" by Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski, Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A.; Kloss, Jean; and Johnson, Lorin K.; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5335-5338, 1989; and "Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A2" by Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E Pingchang; Tizard, Richard; and Pepinsky, R. Blake; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5768-5775, 1989]에 모두 개시되어 있다.

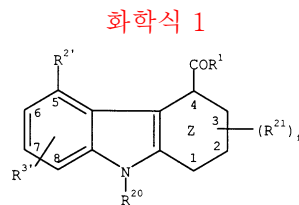
**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

sPLA<sub>2</sub>는 막 인지질을 가수분해하는 아라키돈산 케스케이드(cascade)에서의 속도 제한 효소로 여겨진다. 따라서, sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출을 억제하는 화합물(예: 아라키돈산)을 개발하는 것이 중요하다. 그러한 화합물들은 패혈증성 쇼크, 성인 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 외상으로 인한 쇼크, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 류머티스성 관절염등과 같은 sPLA<sub>2</sub>의 과잉생성에 의하여 유발되고/되거나 유지되는 질병의 일반적인 치료에 있어서 중요하다.

질환을 유발하는 sPLA<sub>2</sub>용 신규 화합물 및 치료법을 개발하는 것이 바람직하다.

**발명의 구성 및 작용**

인간의 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출을 억제하는데 효과적인 트리시클릭 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 라세미체, 용매화물, 토포타머 (tautomer), 광학이성질체, 프로드러그 유도체 또는 염은 하기 화학식 1에서 기술되어 있다.



상기식에서,

z는 시클로헥세닐, 또는 페닐이고,

R<sup>20</sup>은 하기의 (a), (b) 및 (c)의 군으로 부터 선택되고, 여기서,

(a)는 -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)알킬, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)알케닐, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>)알키닐, 카르보시클릭 라디칼, 또는 헤테로시클릭 라디칼이거나

(b)는 1종이상의 독립적으로 선택된 비간섭된 치환기로 치환된 (a)의 일원이거나, 또는

(c)는 -(L)-R<sup>80</sup>기[여기에서, (L)은 탄소, 수소, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 12개의 원소의 2가 연결기(이 때, -(L)-에서의 원자의 조합은 (i) 탄소 및 수소만으로, (ii) 하나의 황만으로, (iii) 하나의 산소만으로, (iv) 하나 또는 두개의 질소 및 수소만으로, (v) 탄소, 수소 및 하나의 황만으로, (vi) 탄소, 수소 및 산소만으로 이루어진 군으로 부터 선택됨)이고, R<sup>80</sup>은 (a) 또는 (b)로부터 선택된 군]이고;

R<sup>21</sup>은 f가 1 내지 3인 비간섭 치환기이고;

R<sup>1</sup>은 -NHNH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, 또는 -CONH<sub>2</sub>이고;

R<sup>2'</sup>는 -OH, 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>5'</sup> [식중에서, R<sup>5'</sup>는 H, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> -NHSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> (식중, R<sup>15</sup>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 -CF<sub>3</sub>임); -CO<sub>2</sub>H로 치환된 페닐, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬로 치환된 페닐, 또는 페닐; 및 -(L<sub>a</sub>)-(산기)(여기서, -(L<sub>a</sub>)-는 산 연결기 길이가 1 내지 7인 산 연결기)이며 t는 1 내지 5임]로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sup>3'</sup>는 비간섭 치환기, 카르보시클릭 라디칼, 비간섭 치환기로 치환된 카르보시클릭 라디칼, 헤테로시클릭 라디칼, 및 비간섭된 치환기로 치환된 헤테로시클릭 라디칼이다.

본발명에 의한 화학식 1의 화합물은 [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 라세미체, 용매화물, 토우토머, 광학이성질체, 프로드러그 유도체 또는 염으로부터 선택된다.

본 발명은 또한 1종 이상의 제약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 및 부형제와 함께 [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일}옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 함유하는 제약학적 조성물이다.

본 발명은 또한 [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일}옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 치료가 요구되는 포유류에 치료학적으로 유효량 투여하는 것을 포함하는 sPLA<sub>2</sub> 억제 방법이다.

본 발명의 또다른 일면에 의하면, [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일}옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 치료가 요구되는 포유류에 치료학적으로 유효량 투여하는 것을 포함하는 포유류에서의 sPLA<sub>2</sub>의 선택적 억제 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출을 억제하여 아라키돈산 케스케이드 및 그 유독한 생성물을 억제 또는 방지하기에 충분한 양으로서 치료가 요구되는 포유류에 화학식 1의 화합물을 치료학적으로 유효량 투여하는 것을 포함하는, 폐혈증성 쇼크, 성인 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 외상으로 인한 쇼크, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 류머티스성 관절염, 낭포성 섬유증, 발작, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 급성 세기관지염, 만성 세기관지염, 골관절염, 통풍, 척추관절증, 강직 척추염, 라이터 증후군, 건선 관절염, 엔테아파트리 척추염, 유년성 관절병 또는 유년성 강직 척추염, 반응성 관절염, 전염성 또는 후-전염성 관절염, 임균성 관절염, 결핵성 관절염, 바이러스성 관절염, 균상종 관절염, 매독성 관절염, 라임병, "백

관염 증후군"과 관련된 관절염, 다발관절염, 과감작 맥관염, 루게텍의 육아종증, 다발성 근통 류머티스, 관절 세포 관절염, 칼슘 결정 침적 관절증, 유사 통풍, 비관절성 류마티즘, 점액낭염, 약성건초염, 상과염(테니스 엘보우), 수근관절의 수도강 증후군, 반복성 사용 손상(타이핑), 여러가지 유형의 관절염, 신경병질의 관절질환(카르코 및 관절), 출혈성 관절증(헤마트로식), 헤노흐-쇤라인 자반병, 비대 골관절증, 다중심성 망내조직구증, 특정 질환과 관련된 관절염, 서코일로시스(surcoilosis), 혈색소증, 겸상 세포 질환 및 기타 혈색소병, 과지단백질혈증, 저감마글로불린혈증, 부갑상선항진증, 선단 거대증, 가족성의 지중해열(말타열), 베타의 질환, 전신성 낭창 적혈병(systemic lupus erythrematosis), 또는 재발성 다연골염 및 관련된 질환과 같은 염증성 질환의 치료약으로서의 용도로, [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

본 발명의 기타 목적, 특징 및 이점은 후술하는 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 명백해 질 것이다.

**정의:**

본문에서 사용되는 용어 "알킬"은 그 자체 또는 다른 치환체의 일부로서 특별히 정의하지 않은 경우에는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급 부틸, 이소부틸, 2급 부틸, 3급 부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헵틸, 헥실, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실 등과 같은 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 용어 "알킬"은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)알킬, 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬을 포함한다.

본문에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 올레핀족 불포화 분지 또는 선형기를 나타낸다. 이러한 기의 예는 직쇄 및 분지쇄의 디엔류 및 트리엔류 뿐 아니라, 비닐, 알릴, 2-부데닐, 3-부데닐, 2-펜데닐, 3-펜데닐, 4-펜데닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 5-헵테닐, 6-헵테닐과 같은 라디칼들을 포함한다.

용어 "알키닐"은 디인 및 트리인 뿐 아니라 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시틸, 헵티닐과 같은 라디칼을 나타낸다.

용어 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오드를 의미한다.

본문에서 사용되는 용어 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시"는 산소 원자에 의하여 분자의 나머지 부분에 붙어있는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시 등의 기를 나타낸다.

용어 "페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬"은 사슬이 분자의 나머지 부분에 붙어있는 페닐 고리에 결합된 탄소 원자 1개 내지 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 말한다. 대표적인 페닐알킬기는 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐이소프로필 및 페닐부틸을 포함한다.

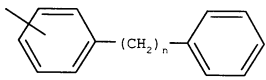
용어 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오"는 황 원자에 의하여 분자의 나머지 부분에 붙어있는 탄소 원자 1 내지 4개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 사슬을 의미한다. 대표적인 "-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬티오"군은 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오등을 포함한다.

용어 "-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실, 시클로트리데실, 시클로테트라데실 등과 같은 기를 포함한다. 용어 "-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)시클로알킬"은 "-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)시클로알킬"을 포함한다.

용어 "헤테로시클릭 라디칼"은 5 내지 14 원자 고리를 가지며, 질소, 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는, 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 헤테로시클릭 핵으로부터 유도된 라디칼을 일컫는다. 대표적인 헤테로시클릭 라디칼은 피리딜, 티에닐, 플루오르에닐, 피롤릴, 푸라닐, 티오펀닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 페닐이미다졸릴, 트리아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 카바졸릴,

노르아마닐, 아자인돌릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 티아나프테네일, 디벤조티오펜일, 인다졸릴, 이미다조(1,2-A)피리디닐, 벤조트리아졸릴, 안트라닐릴, 1,2-벤즈이소옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 피리디닐, 디피리딜릴, 페닐피리디닐, 벤질피리디닐, 피리미디닐, 페닐피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐, 프탈아지닐, 퀴나졸리닐 및 퀴노옥살리닐이다.

용어 "카르보시클릭 라디칼"은 고리 형성 원자(수소는 제외함)가 탄소 원자로만 이루어진 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 5 내지 14원 유기 핵으로 부터 유도된 라디칼을 일컫는다. 대표적인 카르보시클릭 라디칼은 시클로알킬, 시클로알케닐, 페닐, 나프틸, 노르보라닐, 비시클로헵타디에닐, 톨루일, 크실레닐, 인데닐, 스틸베닐, 터페닐릴, 디페닐에틸레닐, 페닐시클로헥실, 아세나프틸레닐 및 안트라세닐, 비페닐, 비벤질릴 및 하기 식으로 나타나는 관련 비벤질릴 동족체이다.



상기식에서, n은 1 내지 8의 정수이다.

용어 "비간섭 치환기"는 트리시클릭 핵(화학식 3에 기술된 바와 같음)의 1,2,3,7 및/또는 8 위치의 치환에 적합한 라디칼류 및 상기 정의한 바와 같은 헤테로시클릭 라디칼과 카르보시클릭 라디칼 상의 치환에 적합한 라디칼(류)이다. 비간섭 라디칼의 예로는 수소,  $-(C_1-C_{14})$ 알킬,  $-(C_2-C_6)$ 알케닐,  $-(C_2-C_6)$ 알키닐,  $-(C_7-C_{12})$ 아랄킬,  $-(C_7-C_{12})$ 알크아릴,  $-(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $-(C_3-C_8)$ 시클로알케닐, 페닐, 톨루일릴, 크실레닐, 비페닐,  $-(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-(C_2-C_6)$ 알케닐옥시,  $-(C_2-C_6)$ 알키닐옥시,  $-(C_1-C_{12})$ 알콕시알킬,  $-(C_1-C_{12})$ 알콕시알킬옥시, 알콕시카르보닐,  $-(C_1-C_{12})$ 알킬카르보닐아미노,  $-(C_1-C_{12})$ 알콕시아미노,  $-(C_1-C_{12})$ 알콕시아미노카르보닐,  $-(C_1-C_{12})$ 알킬아미노,  $-(C_1-C_6)$ 알킬티오,  $-(C_1-C_6)$ 알킬티오카르보닐,  $-(C_1-C_6)$ 알킬술펜,  $-(C_1-C_6)$ 알킬술펜,  $-(C_1-C_6)$ 할로알콕시,  $-(C_1-C_6)$ 할로알킬술펜,  $-(C_1-C_6)$ 할로알킬,  $-(C_1-C_6)$ 히드록시알킬,  $-(CH)_nCN$ ,  $-(CH_2)NR^9R^{10}$ ,  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬,  $-(CH_2)_nO(C_1-C_6)$ 알킬, 벤질옥시, 페녹시, 페닐티오;  $-(CONHSO_2)R^{15}$  (식중에서,  $R^{15}$ 는  $-(C_1-C_6)$ 알킬임);  $-CF_{3a}$ , 나프틸 또는  $-(CH_2)_s$ 페닐, (식중에서, s는 0 내지 5임);  $-CHO$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 피리딜, 아미노, 아미디노, 할로, 카르바닐, 카르복실, 카르보알콕시,  $-(CH_2)_nCO_2H$ , 시아노, 시아노구아니디닐, 구아니디노, 히드라지드, 히드라지노, 히드라지도, 히드록시, 히드록시아미노, 니트로, 포스포노,  $-SO_3H$ , 티오아세탈, 티오카르보닐, 푸릴, 티오펜일,  $-COR^9$ ,  $-CONR^9R^{10}$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NCHCOR^9$ ,  $-SO_2R^9$ ,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $CH_2SO_2R^9$ , 테트라졸릴 또는

$-(C_1-C_6)$ 알킬, 페닐 또는  $(C_1-C_4)$ 알킬페닐,  $(CH_2)_nOSi(C_1-C_6)$ 알킬 및  $(C_1-C_6)$ 알킬카르보닐로 치환된 테트라졸릴,

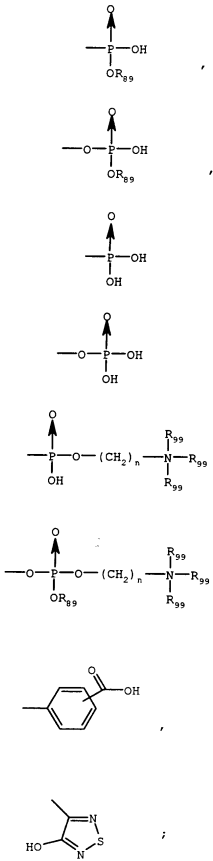
(식중에서, n은 1 내지 8이며,  $R^9$  및  $R^{10}$ 는 독립적으로 수소,  $-CF_3$ , 페닐,  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬페닐 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬)이다.

용어 "산성기"는 적합한 연결 원자(이하 "산 연결기"라 칭함)를 통해 트리시클릭 핵에 붙어있는 경우, 수소결합을 할 수 있는 양성자 주개로 작용하는 유기기를 의미한다. 산성기의 예는 후술하는 바와 같다.

$-CO_2H$

-5-테트라졸릴,

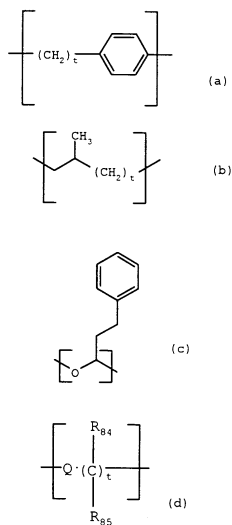
$-SO_3H$ ,



식중에서, n은 1 내지 8이고, R<sub>89</sub>는 금속 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고, R<sub>99</sub>는 수소 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이다.

단어 "산 연결기"는 트리시클릭 핵의 5 또는 6 위치를 산성기에 (트리시클릭 핵) -(La)- 산성기의 관계로 연결시키는 기능을 갖는 -(La)- 로 표시되는 2가 연결기를 일컫는다.

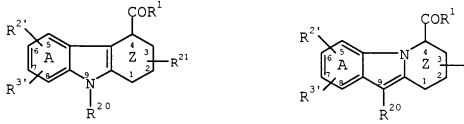
단어 "산 연결기 길이"는 트리시클릭 핵의 5 또는 6 위치를 산성기와 연결시키는 연결기 -(La)-의 가장 짧은 사슬에서의 원자 수(수소는 제외)를 나타낸다. -(La)-내의 카르보시클릭 고리는 카르보시클릭 고리의 측정 직경과 대략 등가인 원자의 수로 계산한다. 따라서, -(La)-의 길이를 계산함에 있어서 산 연결기내의 벤젠 또는 시클로hex산 고리는 2원자로 계산한다. 산 연결기의 예는



이다.

식중에서, t는 1 내지 5이고, Q는  $-(CH_2)_t-$ ,  $-O-$ ,  $NH-$  및  $-S-$ 의 군으로부터 선택되며,  $R_{84}$  및  $R_{85}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $-(C_1-C_{10})$ 알킬, 아릴,  $-(C_1-C_{10})$ 알크아릴,  $-(C_1-C_{10})$ 아르알킬, 카르복시, 카르보알콕시 및 할로이며, t가 하나 (1)일 때, (a), (b), (c) 및 (d)군은 각각 3, 3, 2 및 2의 산 연결기 길이를 갖는다.

당업계의 숙련자는 중심 5-원 고리에서 이중 결합의 위치가 후술하는 바와 같이 질소 원자의 위치에 따라 상이하다는 것을 인식할 것이다.



상기 트리시클릭의 염은 본 발명의 또 다른 일면이다. 본 발명의 화합물이 산성 관능기를 갖는 경우, 모화합물보다 더 수용성이며 생리적으로 더 적합한 여러가지 염들이 형성될 수 있다. 대표적인 제약학적으로 허용가능한 염에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄등과 같은 알칼리 및 알칼리토 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 염은 통상적으로 염기로 용액중의 유리산을 처리하거나, 또는 유리산을 이온 교환 수지에 노출시켜 제조한다.

제약학적으로 허용가능한 염의 정의에 포함되는 것은 비교적 무독성인, 본 발명의 화합물의 무기 염기 부가 염 및 유기 염기 부가 염으로, 예를 들면, 본 발명의 화합물로 염을 형성하기에 충분히 염기성 질소 염기로부터 얻어지는, 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온들이다 (참조 예: S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19(1977)).

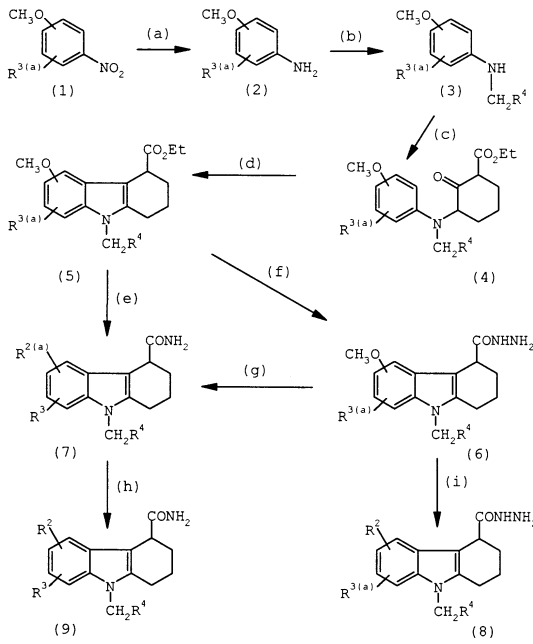
본 발명의 화합물들은 키랄 중심을 보유하며 광학적으로 활성 형태로 존재한다. R- 이성질체, S- 이성질체 및 라세믹 혼합물들이 본 발명에서 의도되는 것들이다. 특정 입체 이성질체는 이미 용해된 비대칭 탄소를 함유하는 출발물질과의 입체 특이성 반응을 사용하는 공지된 방법에 의하거나 또는 공지된 방법을 사용하는 입체 이성질체의 혼합물의 후속 반응에 의하여 제조할 수 있다.

프로드러그는 화학적으로 또는 신진대사에 의하여 분해가능한 기를 가지며, 본 발명의 화합물의 유도체로서 용매화에 의하거나 또는 생리학적 조건하에서, 생체내에서 제약학적으로 활성인 본 발명의 화합물이 된다. 본 발명의 화합물의 유도체는 산성 유도체 형태 및 염기성 유도체 형태에서 모두 활성을 갖지만, 산성 유도체 형태는 용해도, 조직 적합성 또는 포유류 기관에서의 방출 지연이라는 점에서 유리한 점이 많다 (참조: Bundgard, H. *Design of Prodrugs*, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). 프로드러그는 산성의 모 화합물과 적합한 알콜과의 반응에 의하여 제조되는 에스테르류, 또는 산성의 모 화합물과 적합한 아민과의 반응에 의하여 제조되는 아마이드류와 같은 산성 유도체를 포함한다. 바람직한 프로드러그는 본 발명의 화합물 상에 붙어있는 산기로부터 유도된 간단한 지방족 에스테르(예, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸) 또는 방향족 에스테르류이다. 기타 바람직한 에스테르류에는 모르폴리노에틸옥시, 디에틸 글리콜아미드 및 디에틸아미노카르보닐메톡시를 포함한다. 일부의 경우, (아실옥시)알킬 에스테르류 또는 ((알킬옥시)카르보닐)알킬 에스테르류와 같은 2중 에스테르형 프로드러그를 제조하는 것이 바람직하다.

용어 "산 보호기"는 유기 합성 화학에서 흔히 사용되는 바와 마찬가지로 본문에서 사용되어 산성기가 분자내 일부 기타 관능기상에서 진행되는 반응에 참가하지 않도록 할 기로서, 그러나, 바람직한 경우에는 제거될 수도 있는 기를 의미한다. 이러한 군들은 전체적으로 본문에서 참고문헌으로 기재한 문헌[T. W. Greene in chapter 5 of *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1981]에서 논의되었다. 보호기의 예에는 메틸, 메톡시메틸, 메틸-티오메틸, 테트라히드로피라닐, 메톡시에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 페닐, 아릴, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-메틸티오에틸, t-부틸, 시클로펜틸, 트리페닐메틸, 디페닐메틸, 벤질, 트리메틸실릴, N,N-디메틸, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 o-니트로아닐라이드와 같은 산성기의 에스테르 유도체 또는 아마이드 유도체가 포함된다.

z가 시클로헥산인 화학식 1의 화합물이 하기 반응식 1a - 1b 및 2 에 의하여 제조된다.

반응식 1a



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 -NH<sub>2</sub>이고, R<sup>3(a)</sup>는 H, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 페닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬페닐; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로 또는 -CF<sub>3</sub>로 치환된 페닐; -CH<sub>2</sub>OSi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 푸릴, 티오펜, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)히드록시알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐; 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> [식중에서, R<sup>8</sup>은 H, -CONH<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN 또는 페닐이며, (여기서 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>는 독립적으로 수소, -CF<sub>3</sub>, 페닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬페닐 또는 -페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬임), n은 1 내지 8임]이며,

R<sup>1</sup>이 -NHNH<sub>2</sub>인 경우, R<sup>3(a)</sup>는 H, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 페닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬페닐; -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 할로 또는 -CF<sub>3</sub>로 치환된 페닐; -CH<sub>2</sub>OSi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 푸릴, 티오펜, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)히드록시알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐; 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> [식중에서, R<sup>8</sup>은 H, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -CN 또는 페닐이며, (여기서 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 독립적으로 수소, -CF<sub>3</sub>, 페닐, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬페닐 또는 -페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬임) n은 1 내지 8임]이며,

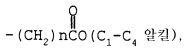
R<sup>2(a)</sup>는 -OCH<sub>3</sub> 또는 -OH이다.

적절하게 치환된 니트로벤젠 (1)은 팔라듐/탄소 존재하의 수소와 같은 환원제로, 바람직하게는 실온에서 처리하여 아닐린 (2)로 환원시킬 수 있다.

화합물 (2)는 적절하게 치환된 알데히드와 같은 알킬화제 및 나트륨 시아노보로하이드리드를 사용하여 약 0°C 내지 20°C에서 N-알킬화시켜 (3)을 형성한다. 혹은, 제1의 알킬화 단계에서는 적절하게 치환된 벤젠 할라이드를 제1의 알킬화 단계를 위하여 사용할 수 있다. 생성되는 중간체는 2-카르보에톡시-6-브로모시클로헥사논으로 처리하여 추가로 N-알킬화시키며, 바람직하게는 약 80°C의 온도에서 처리하여 (4)를 생성하거나, 또는 칼륨 헥사메틸디실아지드 및 브로모케토에스테르로 처리하여 추가로 N-알킬화시킨다.

생성물(4)는 약 1 내지 2일동안 벤젠내의 ZnCl<sub>2</sub>로, 바람직하게는 80°C에서 환류시킴으로써 테트라히드로카바졸(5)로 고리화시킨다(참고문헌 1). 화합물 (5)는 약 100°C의 온도에서 히드라진으로 처리하여 히드라지드(6)로 전환시키거나, 벤젠중의 메틸클로로알루미늄 아미드와 반응시켜 아미드(7)로 전환시킨다(참고문헌2). 혹은, 라니 니켈 활성 촉매로 (6)을 처리하여 (7)을 생성할 수 있다.

R<sup>3(a)</sup>이



인 경우, 아마이드로의 전환 역시 본 방법으로 이루어 질 것이라는 것을 쉽게 알 수 있을 것이다.

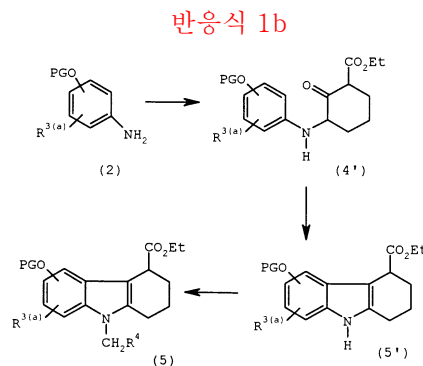
화합물 (6) 및 (7)은 삼브롬화 붕소 또는 티오 에톡시화 나트륨과 같은 탈알킬화제를 사용하여 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 탈알킬화함으로써, R<sup>(2a)</sup>가 -OH인 화합물 (7)을 제공하며, 다음에는 추가로 수소화나트륨과 같은 염기 및 Br(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>5</sup>(여기서, R<sup>5</sup>는 상술한 카르복실레이트 또는 포스포닉 디에스테르 또는 니트릴임)와 같은 알킬화제로 재알킬화하여 추가로 화합물 (9)로 전환시킬 수 있다. R<sup>2</sup>의 카르복실산으로의 전환은 수성 염기로 처리함으로써 이루어질 수 있다. R<sup>2</sup>가 니트릴인 경우, 테트라졸로의 전환은 트리-부틸 주석 아지드와 반응시킴으로써 이루어 질 수 있으며, 카르복사이드로의 전환은 염기성 수소 퍼옥시드와 반응시킴으로써 이루어 질 수 있다. R<sup>2</sup>가 포스포닉 디에스테르인 경우, 산으로의 전환은 트리메틸실릴 브로마이드와 같은 탈알킬화제와 반응시킴으로써 이루어 질 수 있다. 모노에스테르는 디에스테르를 수성 염기와 반응시킴으로써 완성될 수 있다.

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 모두 메톡시인 경우, 디메틸포르아미드하 100 ℃에서 나트륨 에탄티올레이트로 처리함으로써 선택적인 탈메틸화가 이루어질 수 있다.

참고문헌 1 Julia, M.; Lenzi, J. Preparation d'acides tetrahydro-1,2,3,4,-carbazole-1 ou -4 Bull.Soc. Chim.France, **1962** 2262-2263.

참고문헌 2 Levin, J.I.; Turos, E.; Weinreb, S.M. An alternative procedure for the aluminum-mediated conversion of esters to amides. Syn.Comm., **1982**, 12, 989-993.

중간체 (5)의 선택적인 합성은 하기와 같이 반응식 1b에서 나타난다.

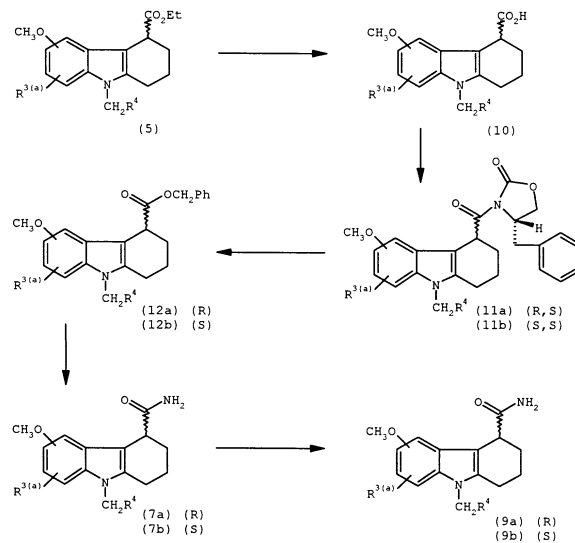


식중에서, PG는 보호기이며;

R<sup>3a</sup>는 상기 반응식 1에서 정의된 것과 같다.

아닐린 (2)는 탄산수소나트륨의 존재하에 디메틸 포르아미드중의 2-카르브에톡시-6-브로모시클로헥사논으로 50 ℃에서 8 내지 24시간동안 N-알킬화시킨다. 바람직한 보호기는 메틸기, 카보네이트기 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 실릴기를 포함한다. 반응생성물 (4')는 상기 반응식 1a에서 설명한 벤젠 조건하에서 ZnCl<sub>2</sub>를 사용함으로써 (5')로 고리화시킨다. (5')로부터 (5)를 생성하는 N-알킬화는 적합한 알킬 할라이드 및 수소화나트륨이 용해된 디메틸포르아미드 용액에서 실온에서 4-8시간동안 처리함으로써 이루어진다.

반응식 2



R<sup>3(a)</sup>는 반응식 1에서 정의한 바와 같다.

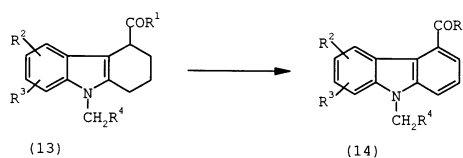
상기 반응식 1에서 논의된 바와 같이, 카바졸 (5)는 수성 염기로, 바람직하게는 실온 내지 약 100 °C로 처리하여, 카르복실산 (10)으로 가수분해한다. 다음에는 중간체를 예를 들면, 염화옥살릴 및 디메틸포름아미드를 이용하여 산 염화물로 전환시키며 이어서 약 -75 °C의 온도에서 (S) 또는 (R)-4-알킬-2-옥사졸리딘의 리튬염과 추가로 반응시켜 (11a) 및 (11b)를 얻고, 이들은 크로마토그래피에 의하여 분리가 가능하다.

상기 부분입체이성질체들은 0°C 내지 실온에서 리튬 벤질 옥시드로 잠시동안 처리하여 상응하는 거울상의 벤질 에스테르 (12)로 전환시킨다 (참고문헌3). 에스테르류(12)는 바람직하게는 메틸클로로알루미늄 아미드로 처리하거나(상기 참고문헌 2), 또는 상기한 바와 같이 예를 들면 탄소상의 팔라듐 및 수소를 사용하여 상기한 바와 같이 수소첨가함으로써 산을 형성하고, 디페닐포스포릴 아지드와 같은 아실 아지드와 반응시킨 후, 암모니아로 처리하여 (7)로 전환시킨다. 반응식 1에서 기술한 과정을 사용하여, 화합물 (9a) 또는 (9b)를 생성할 수 있다.

참고문헌 3 Evans, D.A.; Ennis, M.d.; Mathre, D.J. Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of alpha-substituted carboxylic acid derivatives. J.Am. Chem.Soc., **1982**, 104, 1737-1738.

Z가 페닐인 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 3a - 3g와 같이 제조할 수 있다.

반응식 3a



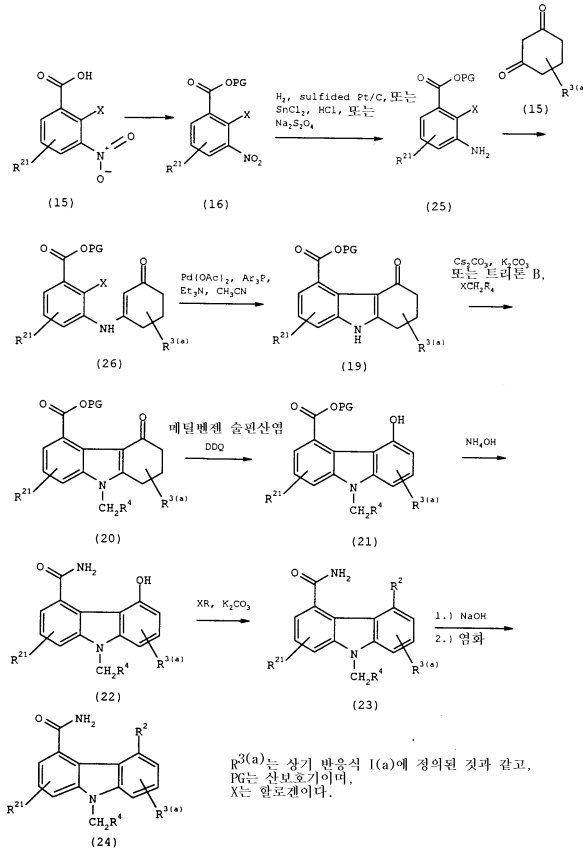
1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카르복사미드 또는 4-카르복사하이드라지드 (13)는 팔라듐/탄소의 존재하에 카르비톨과 같은 용매중에서 환류시킴으로써 탈수소화하여 카바졸-4-카르복사미드를 생성한다. 또한 디옥산과 같은 적합한 용매에서 DDQ로 (13)을 처리하여 카르보졸 (14)를 생성한다.

치환체의 유형에 따라서는 상기의 산화로 결국 질소를 탈알킬화시킬 수 있다. 예를 들면, R<sup>3</sup>가 8-위치에서 메틸로 치환된 경우, 산화는 상기 반응식 1a에 기술한 바와 같이 적합한 알킬 할라이드 및 수소화나트륨으로 처리함으로써 재알킬화될 수 있는 질소를 탈알킬화시켜 바람직한 생성물 (14)를 생성한다.

중간체 및 최종 생성물은 통상적인 기술, 예를 들면, 용매를 농축한 후, 물로 잔류물을 세척한 다음, 크로마토그래피나 재결정과 같은 통상의 기술로 단리 및 정제할 수 있다.

당업계의 숙련자라면 출발 물질들이 시판품이거나 또는 시판되는 출발물질로부터 공지 기술로 쉽게 제조될 수 있다는 것을 용이하게 알 수 있을 것이다.

반응식 3b



X가 바람직하게는 염소, 브롬 또는 요오드이고 보호기가 바람직하게는 -CH<sub>3</sub>인 벤조산 유도체(16)는 문헌[Sakamoto et al, Chem Pharm. Bull. 35 (5), 1823-1828 (1987)]에 기재된 일반적인 조건하에서 산의 존재하에 표준 염소와 같은 환원제를 사용하여 상응하는 아닐린 (25)으로 환원시킨다.

또한, 물, 에탄올, 및/또는 테트라히드로푸란과 같은 비간섭 용매에서의 탄산나트륨과 같은 염기의 존재하에 소듐 디티오나이트를 환원시켜 출발물질(16)을 제공한다.

또한, 비간섭 용매, 바람직하게는 에틸 아세테이트에서 1 내지 60 기압으로 황화 백금 촉매에 수소 첨가를 하여 환원함으로써 수소를 탄소 상에 담지시켜 출발물질 (16)을 형성하였다.

반응은 약 0 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 주변 온도에서 진행시키며, 실제적으로 조건에 따라서 약 1 내지 48시간내에 종결된다.

아닐린 (25) 및 디온 (15)은 탈수조건하, 예를 들면, 문헌[Iida, et al., 참고문헌 5]의 일반적 방법을 사용하여 약 10 내지 150 °C의 온도에서의 탈수조건하에서, 톨루엔, 벤젠 또는 염화메틸렌과 같은 비간섭 용매와 함께 또는 이들의 부재하에 축합시킨다. 본 방법에 의하여 생성되는 물은 증류, 딘-스타크 장치(Dean-Stark apparatus)를 거친 공비 제거, 또는 건조제(예를 들면, 분자체, 마그네슘 술페이트, 탄산칼슘, 소듐 술페이트 등)의 첨가에 의하여 제거할 수 있다.

본 방법은 p-톨루엔술폰산 또는 메탄술폰산과 같은 산의 촉매량을 사용하거나 사용함이 없이 수행할 수 있다. 적합한 촉매의 기타 예는 염산, 페닐술폰산, 염화칼슘 및 아세트산이다.

기타 적합한 용매의 예로는 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 1,1,2,2-테트라클로로에탄, 클로로벤젠, 브로모벤젠, 크실렌 및 카르보테트라클로라이드를 포함한다.

본 공정의 촉합은 바람직하게는 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체의 스팀을 거쳐서 증류에 의하여 제거됨으로써 생성되는 물을 이용하여 약 100℃ 내지 150℃에서 적절하게 진행된다.

이 반응은 실제로 약 30분 내지 24시간내에 종결된다.

다음에는 중간체 (26)을 약 25 내지 200℃의 온도에서 아세토니트릴, 트리에틸아민 또는 톨루엔과 같은 비간섭 용매에서 팔라듐 촉매(예를 들면, Pd(OAc)<sub>2</sub> 또는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 등), 포스핀(바람직하게는 트리페닐포스핀, 트리-*o*-톨릴포스핀 또는 트리스클로헥실포스핀 등과 같은 트리알킬 또는 트리아릴포스핀), 염기(예:탄산수소나트륨, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민등)의 존재하에 용이하게 고리화시켜 (19)를 형성할 수 있다.

기타 적합한 용매의 예에는 테트라히드로푸란, 벤젠, 디메틸술폰사이드 또는 디메틸포름아미드가 포함된다.

기타 적합한 팔라듐 촉매는 Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>, Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, [(CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, [(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, 및 [(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub>PdBr<sub>2</sub>를 포함한다.

기타 적합한 포스핀은 트리아이소프로필포스핀, 트리에틸포스핀, 트리스클로펜틸포스핀, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄을 포함한다.

기타 적합한 염기의 예에는 트리프로필 아민, 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘, 1,5-디아자비시클로 [2.2.2]옥탄 (DABCO), 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비시클로 [4.3.0]논-4-엔, (DBU) 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 칼륨 비카보네이트를 포함한다.

본 방법의 고리화는 약 50℃ 내지 150℃의 온도에서 트리에틸아민 염기 및 아세토니트릴 용매중의, 트리페닐포스핀, 트리-*o*-톨릴포스핀, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 또는 트리스클로헥실포스핀의 존재하, 팔라듐 (II) 아세테이트 촉매를 사용하여 바람직하게 진행된다. 반응은 실제로 약 1 내지 14시간내에 종결된다.

혹은, 아세트산 나트륨과 같은 염기의 존재하에 120℃ 내지 140℃에서 디메틸아세트아미드(DMAC)와 같은 용매내에 트랜스-디(*u*-아세테이트)-비스[*o*-(*o*-톨릴포스피노)벤질]디팔라듐 (II)과 같은 팔라다시클 촉매와 중간체 (26)의 반응으로 이루어진다.

중간체 (19)는 염기 존재하에 X가 할로젠인 알킬화제 XCH<sub>2</sub>R<sub>4</sub>로 알킬화시켜 (20)을 형성할 수 있다. 적합한 염기에는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 칼륨 비카보네이트, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화리튬 및 트리톤 B(N-벤질트리메틸암모늄 히드록시드)를 포함한다.

반응은 크라운 에테르의 존재하에서 진행되거나 진행되지 않을 수 있다. 탄산칼륨 및 트리톤 B가 바람직하다. 그러나, 알킬화제의 양은 중요하지 않으며, 반응은 출발물질에 대하여 알킬 할라이드를 과량 사용함으로써 최상으로 수행된다.

요오드화나트륨 또는 요오드화리튬과 같은 요오드 촉매량을 반응 혼합물에 첨가하거나 첨가하지 않을 수 있다. 반응은 바람직하게는 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드 또는 아세토니트릴과 같은 유기 용매에서 진행된다. 기타 적합한 용매로는 테트라히드로푸란, 메틸 에틸, 케톤 및 *t*-부틸 메틸 에테르를 포함한다.

반응은 실온 내지 약 -10℃ 내지 100℃, 바람직하게는 주변온도에서 진행되며 실제로는 조건에 따라서, 약 1 내지 48시간내에 종결된다. 임의로는 테트라부틸암모늄 브로마이드 또는 테트라부틸암모늄 클로라이드와 같은 상전이제를 사용할 수 있다.

중간체 (20)은 비간접 용매에서 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논으로 산화함으로써 탈수소처리하여 (21)을 형성할 수 있다.

적합한 용매로는 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 디에틸 에테르, 메틸 에틸 케톤 및 t-부틸 메틸 에테르를 포함한다. 바람직한 용매는 톨루엔, 벤젠, 디옥산 및 테트라히드로푸란이다. 반응은 약 0℃ 내지 120℃의 온도에서 진행된다. 50℃ 내지 120℃의 온도가 바람직하다. 반응은 실제로 조건에 따라서 약 1 내지 48시간내에 종결된다.

중간체 (21)은 비간접 용매의 존재하에 암모니아로 아민화시켜 (22)를 형성할 수 있다. 암모니아는 수산화암모늄, 암모늄 아세테이트, 암모늄 트리플루오로아세테이트, 염화암모늄 등과 같은 암모늄 염 또는 암모니아 기체의 형태로 존재할 수 있다. 적합한 용매로는 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 및 물을 포함한다. 진한 수성 수산화암모늄 및 테트라히드로푸란 또는 메탄올의 혼합물이 본 방법에 적합하다. 반응은 약 20℃ 내지 100℃에서 진행되며 50℃ 내지 60도가 바람직하다. 반응은 실제로 조건에 따라서 약 1 내지 48시간내에 종결된다.

(22)의 알킬화는 비간접 용매내에 염기의 존재하에서, 화학식  $XCH_2R^9$  [식중에서, X는 할로젠이며,  $R^{70}$ 이  $-CO_2R^{71}$ ,  $-SO_3R^{71}$ ,  $-P(O)(OR^{71})_2$ , 또는  $-P(O)(OR^{71})H$ , (여기서,  $R^{71}$ 은 산 보호기이거나 또는 프로드러그의 기능을 한다)]의 알킬 화제로 처리함으로써 진행되어 (23)을 형성한다. 메틸 브로모아세테이트 및 t-부틸 브로모아세테이트는 바람직한 알킬화제이다.

적합한 염기로는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 칼륨 비카보네이트, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수소화칼륨, 수소화리튬 및 트리톤 B(N-벤질트리메틸암모늄 히드록시드)를 포함한다. 반응은 크라운 에테르의 존재하에서 진행되거나 또는 진행되지 않을 수 있다. 탄산세슘 및 트리톤 B가 바람직하다.

그러나, 알킬화제의 양은 중요하지 않으며, 반응은 출발물질에 대하여 알킬 할라이드 과량을 사용하여 최고로 수행된다. 반응은 바람직하게는 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸서록시드 또는 아세토니트릴과 같은 유기 용매에서 진행된다. 기타 적합한 용매는 테트라히드로푸란, 메틸 에틸 케톤 및 t-부틸 메틸 에테르를 포함한다.

반응은 약 영하 10℃ 내지 100℃, 바람직하게는 주변온도에서 진행되며 실제로 조건에 따라서, 약 1 내지 48시간내에 종결된다. 임의로는 테트라부틸암모늄 브로마이드 또는 테트라부틸암모늄 클로라이드와 같은 상전이제를 사용할 수 있다.

중간체 (23)은 염기 또는 산으로 임의로 가수분해할 수 있고, 임의로는 염화시킬 수 있어 원하는 생성물 (24)를 형성할 수 있다.

(23)의 가수분해는 염화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수성 탄산칼륨, 수성 탄산나트륨, 수성 탄산리튬, 수성 칼륨 비카보네이트, 수성 탄산수소나트륨, 수성 리튬 비카보네이트, 바람직하게는 염화나트륨과 같은 염기 및 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등과 같은 저급 알콜을 사용하여 이루어진다. 기타 적합한 용매는 아세톤, 테트라히드로푸란 및 디옥산을 포함한다.

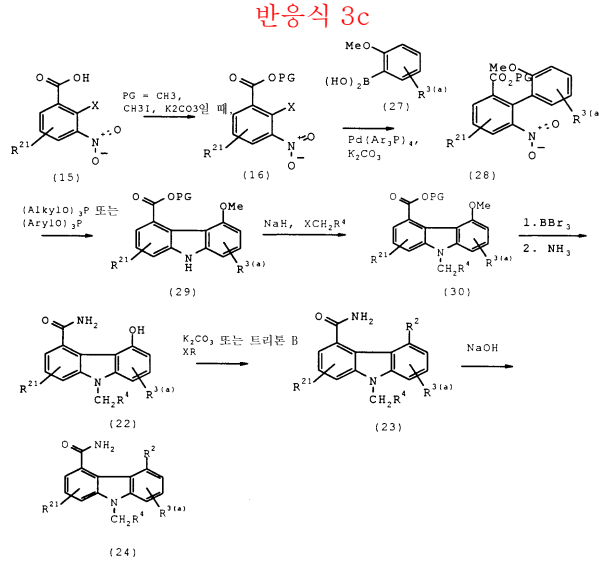
또한, 산 보호기는 비간접 용매를 사용하거나 또는 사용하지 않고 트리플루오로아세트산 및 염산과 같은 유기산 및 무기산으로 제거할 수 있다. 적합한 용매로는 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 디옥산 및 아세톤을 포함한다. t-부틸 에스테르는 바람직하게는 순수 트리플루오로아세트산으로 제거한다.

반응은 약 영하 10℃ 내지 100℃, 바람직하게는 주변온도에서 진행되며 실제로 조건에 따라서, 약 1 내지 48시간내에 종결된다.

출발물질 (16)은 비간접 용매(바람직하게는 디메틸포름아미드 또는 디메틸술폭시드)에서, 염기(바람직하게는 탄산칼륨 또는 탄산나트륨)의 존재하에, 알킬 할라이드가 XPG(식중, X는 할로젠이며 PG는 산 보호기임)인 화합물(15)를 에스테르화하여 제조한다. 바람직한 알킬 할라이드는 요오드화메틸이다. 반응은 약 0℃ 내지 100℃, 바람직하게는 주변온도에서 진행되며, 실제로 조건에 따라서 약 1 내지 48시간내에 종결된다.

혹은, 출발물질 (16)은 디시클로헥실카보딜이미드(DCC) 또는 카르보닐 디이미다졸과 같은 탈수소화 촉매의 존재하에, HOPG(식중에서 PG는 산 보호기임)로 축합하여 제조할 수 있다.

더욱이, 미국 특허 제 4,885,338호 및 문헌[Jpn. Kokai Tokyo Koho 05286912, Nov 1993 Hesei]은 2-플루오로-5-메톡시아닐린 유도체의 제조방법을 개시한다.



식중, R은 반응식 3b에서 정의한 것과 같고,

R<sup>3(a)</sup>는 상기 반응식 1a에서 정의한 것과 같으며, X는 할로젠이다.

벤조산 유도체(16) (X=Cl, Br, 또는 I) 및 보론산 유도체 (27)(시판되거나 시판되는 출발물질로 부터 용이하게 제조됨)는 불활성 용매(THF, 톨루엔 또는 에탄올등)내에서, 염기(소듐 비카보네이트등), 팔라듐 촉매(Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>등)의 존재하에서 문헌[Miyaura, et al., (참고문헌 8a) 또는 Trecourt, et al., (참고문헌 8b)]의 일반적인 방법하에 축합되어, 화합물(28)을 생성한다.

화합물(28)은 문헌[Cadogan, et al.(참고문헌 6)]의 일반적인 방법에 따라 트리에틸포스파이트 또는 트리테닐포스핀과 같은 트리알킬 또는 트리아릴 포스파이트 또는 포스핀으로 처리하여 카바졸 생성물(29)로 전환시킨다.

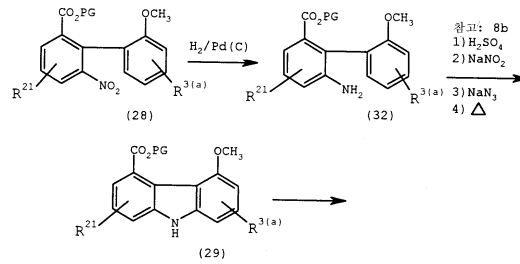
화합물 (29)는 톨루엔, 디메틸포름아미드 또는 디메틸술폰과 같은 비간섭 용매내에서, 수소화나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하 치환된 알킬 또는 아릴 할라이드 XCH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>로 N-알킬화하여, 카바졸 (30)을 제공한다.

화합물 (30)을 보론 트리브로마이드 또는 소듐 티오에톡시드로 처리함으로써 상응하는 아미드 (22)로 전환시킨 후, 톨루엔과 같은 불활성 용매중의 메틸클로로알루미늄 아미드를 사용하거나, 물 또는 알콜과 같은 불활성 용매중의 암모늄 아세테이트와 같은 암모늄 염 또는 암모니아로 0℃ 내지 110℃의 온도에서 반응시킨다.

R<sup>3(a)</sup>가 8-위치에서 염소로 치환된 경우, 보론 트리브로마이드로 (30)을 탈알킬화시켜 상술한 바와 같이 질소를 탈벤질화시킨다. 알킬화는 2 단계 공정에 의하여 용이하게 이루어 질수 있다. 우선, 테트라히드로푸란중의 수소화나트륨을 사용하여 메틸 브로모 아세테이트와 같은 할로알킬 아세테이트를 처리함으로써 o-알킬화시킨 후, 예를 들면, 디메톡시 포름아미드중의 적절하게 치환된 알킬 할라이드나 또는 아릴 할라이드 및 염기(예, 수소화나트륨 등)를 사용하여 N-알킬화시킨다. 화합물 (22)는 상기 반응식 3b에서 상술한 바와 같이 카바졸 생성물 (24)로 전환시킬 수 있다.

원하는 프로드러그로의 전환은 당업계의 숙련자에게 공지된 기술, 예를 들면, 일차 또는 2차 할라이드를 사용하여 처리함으로써 에스테르 프로드러그를 제조하는 기술등을 통하여 이룰 수 있다.

반응식 3d



혹은, 화합물 (28)에서의 니트로기는 에탄올과 같은 비간섭 용매에서 탄소상의 팔라듐의 존재하에 수소와 같은 환원제를 사용하여 0℃ 내지 60℃, 1 내지 60기압에서, 환원시켜 상응하는 아닐린 (32)를 생성한다. 화합물(32)는 문헌 [Trecoure, et al. 참고문헌 8b]에 개시된 일반적인 순서에 따라 카바졸 (29)로 전환된다. 아닐린을 황산 및 질산나트륨으로 처리하고, 톨루엔과 같은 불활성 용매중에서 가열함으로써 소듐 아지드로 반응시켜 카바졸 (29)로 고리화시키는 중간체 아지드를 형성한다. 화합물 (29)는 반응식 3b 및 3c에서 전술한 바와 같이 카바졸 생성물 (24)로 전환된다.

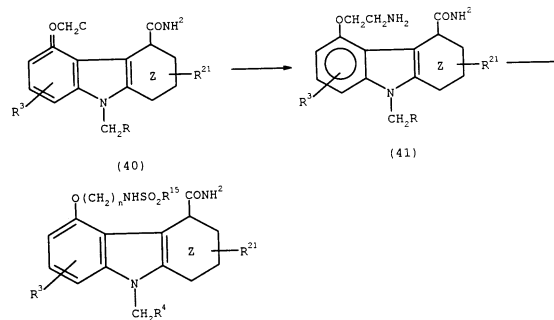
참고문헌:

8)a. N. Miyaura, et al., Synth. Commun.11, 513 (1981)

b. F.Trecourt, et al., Tetrahedron, 51, 11743 6)

6) J. Cadogan et al., J. Chem. Soc., 4831 (1965)

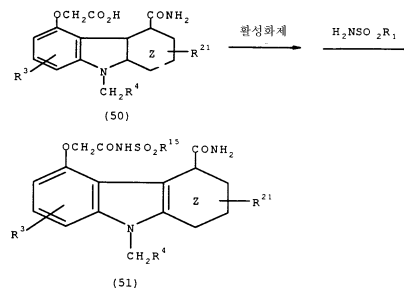
반응식 3e



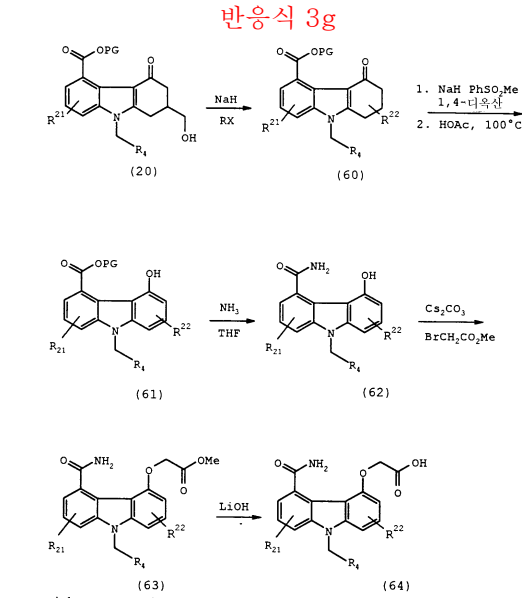
비양성자성 용매, 바람직하게는 테트라히드로푸란에서, (40)의 환원은 알루미늄 트리하이드리드와 같은 환원제를 사용하여 이루어진다. 바람직하게는, 반응은 질소와 같은 불활성 기압하, 실온에서 진행된다.

술폰화는 트리에틸아민과 같은 산성 제거제의 존재하에 적합한 아실화제에 의해 이루어질 수 있다.

반응식 3f



두번째 단계, 원-팟 공정에서 상기 반응식 1a에 개시된 바와 같이 제조되는 중간체 (50)를 우선 카르보닐 디이미다졸과 같은 활성화제로 활성화시킨다. 반응은 바람직하게는 테트라히드로푸란과 같은 비극성 용매 또는 비양자성 극성 용매에서 진행된다. 활성화된 중간체로의 활성화는 염기, 바람직하게는 디아자비시클로운데켄의 존재하, H<sub>2</sub>NSOR<sup>15</sup>와 반응시켜 수 행된다.



PG는 산 보호기이고;

R<sup>22</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐이다.

출발물질 (20)은 비양자성 극성 용매, 바람직하게는 무수 DMF에서 NaH와 같은 염기를 사용하여 알킬 할라이드 또는 알 케닐 할라이드로 질소 기압하에 주변온도에서 O-알킬화시킨다. 시클로헥사는 관능기로부터 페놀 관능기의 방향족화 방 법은 1,4-디옥산 또는 DMF와 같은 무수물 용매에서 메틸 벤젠술포네이트 중의 NaH와 같은 염기를 사용하여 테트라히드 로카바졸 중간체(60)을 처리함으로써 행하여지며 케토술포시드 유도체를 형성할 수 있다. 1 내지 2시간동안 약 100 °C 에 서 가열시켜 케토술포시드 유도체 (60)은 페놀 유도체(61)로 전환시킨다. 에스테르(61)의 아마이드(62)로의 전환은 암모니 아 기체로 테트라히드로푸란과 같은 비양자성 극성 용매중의 (61)의 용액을 처리함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면 염기 로서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 를 사용하여 주변 온도에서 무수 DMF에서 수행하여 메틸 브로모아세테이트로 (62)를 페놀성 O-알킬화함으로써 (63)을 형성할 수 있다. 원하는 생성물 (64)는 50 °C에서 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH/THF용액중의 염기로서 LiOH 또는 NaOH를 사용하여 에스테르(63)의 염기성 가수분해로부터 얻을 수 있다.

R<sup>22</sup>가 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐인 경우, 촉매로서 PtO<sub>2</sub>를 사용하여 THF내에서 (63)을 수소 기압하에서 이중 결합 에 수소를 첨가할 수 있다. 원하는 생성물은 반응식 3g에서 상술하는 바와 같이, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH/THF중의 염기 LiOH 또는 NaOH를 사용하여 에스테르(63)를 1 내지 2시간동안 50 °C에서 염기성 가수분해함으로써 얻을 수 있다.

후술하는 약어 리스트가 실시예 및 제법에서 사용된다.

HCl = 염산

EtOAc = 에틸 아세테이트

DMF = 디메틸 포름아미드

THF = 테트라히드로푸란

Et<sub>2</sub>O = 디에틸 에테르

H<sub>2</sub>O = 물

NaOH = 수산화나트륨

EtOH = 에탄올

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 황산 나트륨

NaHCO<sub>3</sub> = 탄산수소나트륨

셀리트 = 규조토

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 염화메틸렌

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 황산

MeOH = 메탄올

Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 알루미나 상의 로듐

DDQ = 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

TLC = 얇은 막 크로마토그래피

NaH = 수소화나트륨

NH<sub>4</sub>OH = 수산화 암모늄

LiOH = 수산화 리튬

NH<sub>3</sub> = 암모니아

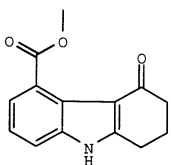
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 탄산 세슘

NH<sub>4</sub>OAc = 암모늄 아세테이트

후술하는 중간체의 제법 및 최종 생성물의 예는 본 발명의 화합물의 제법을 나타낸다. 이 실시예는 단지 예일 뿐 어느 경우에도 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

<제법 1>

2-브로모-3-니트로벤조산으로부터 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온의 제조



## a) 메틸 2-브로모-3-니트로벤조에이트

100mL의 DMF중에, 2-브로모-3-니트로벤조산(28.4g, 115.0mM), 요오도 메탄(18.0g, 127mM) 및 탄산칼슘(19.0g, 137.4mM)을 72시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O 1.5리터에 부었다. 생성되는 침전물을 여과에 의하여 모으고, 진공건조시켜 메틸 2-브로모-3-니트로벤조에이트의 28.79g (96%)의 백색결정을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.3 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.9 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.7 (t, 1H, J=8 Hz), 및 3.9 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2950, 1738, 1541, 1435, 1364, 1298, 및 1142. MS (FD) m/e 259, 261).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>Br에 대한 원소분석:

계산치: C, 36.95; H, 2.33; N, 5.39

실측치: C, 37.14; H, 2.37; N, 5.45

## b) 메틸 2-브로모-3-아미노벤조에이트

수소기체를 실온에서 24시간동안 25mL 에틸 아세테이트중의 메틸 2-브로모-3-니트로벤조에이트(0.20g, 0.77mM) 및 탄소상 3% 황화 백금 0.1 g의 용액에 통과시켰다. 촉매를 셀리트로 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축하여 메틸 2-브로모-3-아미노벤조에이트 0.175 g (99%)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (t, 1H, J=8 Hz), 7.1 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 6.8 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 및 3.95 (s, 3H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3550, 3380, 2980, 2900, 1729, 1613, 1465, 1451, 1434, 1324, 1266 및 1025. MS (FD) m/e 230, 232).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>Br에 대한 원소분석:

계산치: C, 41.77; H, 3.51; N, 6.09

실측치: C, 42.01; H, 3.29; N, 6.00

b)' 변형된 방법에서, 메틸 2-브로모-3-아미노벤조에이트는 후술하는 바와 같이 제조할 수 있다.

진한 황산 30mL중의 염화 주석 용액을 90mL의 에탄올 중 메틸 2-브로모-3-니트로벤조에이트(4.0g, 15.4mM)의 용액에 15 °C 내지 30 °C의 온도에서 1시간에 걸쳐서 천천히 첨가하였다. 이어서 혼합물을 15분동안 50 내지 60 °C에서 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 식힌 후 30 내지 35 °C의 온도를 유지하면서 수산화 나트륨 고체를 서서히 첨가하여 알칼리성으로 만들었다. 생성되는 혼합물을 클로로포름으로 세차래 추출하였다. 추출물을 소금물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조한 후, 여과한 다음 상술한 촉매성 수소 첨가를 거쳐서 얻어진 물질과 모든 면에서 동일하게 농축하여 황색 오일인 메틸 2-브로모-3-아미노벤조에이트 3.51 g(99%)을 생성하였다.

## c) 3-(3-카보메톡시-2-브로모아닐리노)시클로헥스-2-엔-1-온

메틸 2-브로모-3-아미노벤조에이트(13.2 g, 60.0mM) 및 1,3-시클로헥산디온 (8.4g, 75mM)의 혼합물을 4시간동안 질소 스템하에서 125 °C에서 가열시켰다. 생성되는 고체를 실리카 겔상에서 HPLC로 정제하여 주석 포움인 3-(3-카보메톡시-2-브로모아닐리노)시클로헥스-2-엔-1-온 17.2 g(88%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.6 (t, 2H, J=6 Hz), 2.15 (t, 2H, J=6 Hz), 및 1.9 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3400, 3004, 2954, 1732, 1607, 1588, 1573, 1513, 1464, 1436, 1412, 1308, 1249, 1177, 및 1144. MS (ES) m/e 322, 324, 326.

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Br에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.85; H, 4.32; N, 4.32

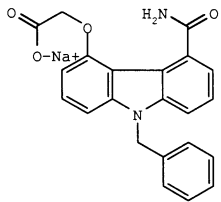
실측치: C, 53.60; H, 4.73; N, 4.09

d) 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온

120mL 아세트니트릴 중에서의 -(3-카보메톡시-2-브로모아닐리노)시클로헥스-2-엔-1-온(15.8g, 48.8mM), 팔라디움 아세테이트 (1.12g, 5.0mM), 트리-*o*-톨릴포스핀(3.1g, 10.0mM), 및 트리에틸아민 (6.3g, 62.0mM)의 현탁액을 8시간 동안 환류에서 가열시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔기를 염화메틸렌에 용해시키고, 1N HCl로 2회, H<sub>2</sub>O로 2회, 포화 염수로 1회 세척한 후, 황산 마그네슘 무수물로 건조한 다음 여과하고, 농축하여 얻은 브라운색 포움 17 g을 생성하였다. 실리카겔 상에 HPLC로 정제(적합한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트의 용출)하여 3-(3-카보메톡시-2-클로로아닐리노)시클로헥스-2-엔-1-온으로부터 얻어지는 물질과 동일한, 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온의 황색 고체를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.5 (d, 1H, J=8 Hz), 7.25-7.1 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, J=6 Hz), 2.4 (t, 2H, J=6 Hz), 및 2.1 (m, 2H). MS (ES) m/e 242, 244.

<실시예 1>

[9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 그의 나트륨 염의 제법



A. 9-[(페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

15mL의 DMF중에 5-카보메톡시-1,2디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(300mg, 1.23mM), 벤질 브로마이드(210mg, 1.23mM) 및 탄산칼륨(179mg, 1.23mM)의 현탁액을 실온에서 6시간동안 교반시켰다. 혼합물을 80mL H<sub>2</sub>O로 희석하고, 냉장고에서 냉각시켰다. 얻어지는 백색 침전물을 여과에 의하여 모으고, H<sub>2</sub>O로 세척한 후, 진공에서 건조하여 백색 결정의 9-[(페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.7 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.45-7.0 (m, 7H), 5.6 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.05 (t, 2H, J=6 Hz), 및 2.2 (m, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3421, 1726, 1676, 1636, 1473, 1450, 1435, 1288, 1122, 764, 45, 및 706. MS (ES) m/e 334.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 75.68; H, 5.71; N, 4.20

실측치: C, 70.85; H, 5.53; N, 4.49

B. 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

(a) 톨루엔 25mL 중의 9-[(페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온(1.5g, 4.5mM) 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(1.12g, 5.0mM)의 용액을 80 내지 90 °C에서 6시간동안 교반시켰다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 직접 정제하여(염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출) 황색고체인 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시카바졸 420mg(28%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=8 Hz), 5.6 (s, 2H), 및 3.8 (s, 3H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1723, 1685, 1621, 1597, 1568, 1496, 1453, 1442, 1392, 1286, 1267, 1156, 및 1138. MS (ES) m/e 330, 332.

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 76.13; H, 5.14; N, 4.23

실측치: C, 75.90; H, 5.20; N, 4.46

(b) 29ml 디옥산 중의 9-[(페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온(2.87g, 8.61mM)의 용액에 광유 중의 60% 수소화 나트륨(0.79g, 19.8mM)을 첨가하였다. 반응물을 8분동안 교반한 후, 메틸 벤젠술폰피네이트(1.80ml, 13.8mM)를 첨가하였다. 1.5시간동안 더 교반한 후, 디옥산 43ml 및 아세트산 1.13ml으로 희석하였다. 혼합물을 1시간동안 환류시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 2회 추출한 다음 염수로 추출하였다. 건조(NaSO<sub>4</sub>)시킨 후, 진공중에서 증발시켜 4.90 g을 얻었다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/염화 메틸렌으로 용출)로 분리하여 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 2.31 g(81%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=8 Hz), 7.4 (t, 1H, J=8 Hz), 7.4-7.0 (m, 8H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.6 (s, 2H), 및 3.8 (s, 3H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1723, 1685, 1621, 1597, 1568, 1496, 1453, 1442, 1392, 1286, 1267, 1156, 및 1138. MS (ES) m/e 330, 332.

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 76.13; H, 5.14; N, 4.23

실측치: C, 75.90; H, 5.20; N, 4.46

C. 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

4mL 메탄올 중의 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바메톡시 카바졸(200mg, 0.6mM) 및 40mL의 진한 수성 수산화 암모늄의 용액을 40℃ 내지 50℃에서 30시간동안 소결시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 5N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 에틸 아세테이트로 수성층을 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 포화염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨다음 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.5-7.1 (m, 9H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 및 5.8 (s, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3428, 3198, 3063, 1631, 1599, 1579, 1562, 1496, 1442, 1330, 1261, 1215, 775, 및 697. MS (ES) m/e 315, 317.

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 75.95; H, 5.06; N, 8.86

실측치: C, 74.88; H, 5.40; N, 7.78

D. [9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B(0.11mL, 0.24mM)을 20mL DMF중에서의 9-[9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일카바졸(70mg, 0.22mM)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 15분후, 메틸 브로모아세테이트(70mg, 0.44mM)를 첨가한 다음 생성되는 혼합물을 5시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N 염산, H<sub>2</sub>O 및 포화 염수로 세척한 후, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 [9-[(페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 45mg(0.14mM[전체 0.36mM])을 이용하여 유사한 방법으로 얻어진 조생성물과 혼합하였다. 혼합된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용출)로 분리하여 백색고체인 9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르 76mg(54%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65 (d, 1H, J=8 Hz), 7.5 (br s, 1H), 7.4-7.15 (m, 9H), 7.1 (d, 1H, J=8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 및 3.75 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3367, 3200, 1760, 1643, 1579, 1496, 1452, 1426, 1216, 1157, 772, 및 716. MS (FD) m/e 388.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 71.13; H, 5.15; N, 7.22

실측치: C, 70.77; H, 5.49; N, 6.79

E. [9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염.

에탄올 3mL중의 [9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르(10.1mg, 0.025mM) 및 1N NaOH 0.025mL( 0.025mM)의 용액을 25 °C에서 16시간동안 교반시켰다. 생성되는 백색 침전물을 여과하여 모으고, 에탄올 소량으로 세척한 후 진공에서 건조하여 백색 분말인 {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염 7.1mg(70%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.5-7.05 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, J=8 Hz), 5.65 (s, 2H), 및 4.3 (s, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3471, 1657, 1615, 1591, 1496, 1453, 1412, 1330, 1272, 및 1151. MS (ES) m/e 373, 375, 397. Elemental Analyses for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na: C, 66.67; H, 4.29; N, 7.07. Found C, 66.75; H, 4.55; N, 6.83.

<실시예 2>

[9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일}옥시아세트산의 제법

A. (2-클로로-4-플루오로페닐)-에틸 카보네이트의 제조

2N 수성 수산화 나트륨 65.4mL중의 2-클로로-4-플루오로페놀 19.16 g의 용액을 냉각조에서 식히고, 에틸 클로로포름레이트 16.3 ml로 적가하여 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후 2상의 반응 혼합물을 물 100ml로 희석하고 1:1 펜탄/에테르 혼합물 300ml로 추출하였다. 추출물을 0.02N 수산화 나트륨 용액, 물, 이어서 염수로 3회 세척하였다. 건조 및 증발시킨 후, 표제 화합물 27.63 g(97%)을 얻었다. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.18 (m, 2H); 7.00 (dt, J=8.4, 2.7, 1H); 4.35 (q, J=7.1, 2H); 1.40 (t, J=7.1, 3H).

B. (2-클로로-4-플루오로-5-니트로페닐)-에틸 카보네이트의 제조

디클로로메탄 60ml중의 (2-클로로-4-플루오로페닐)-에틸 카보네이트 27.63 g의 용액을 냉각조에서 식히고, 발연 질산(90%) 및 진한 황산의 1:2 혼합물 31.86 g으로 적가하여 처리하였다. 반응물을 실온에서 2시간동안 교반한 다음 얼음으로 식히고 동일한 니트로화 혼합물 4.5g으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 얼음 및 물 200ml에 붓고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 다음 염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조한 후 표제 화합물 33.01g(99%)를 생성하였다. mp. 50-51 °C

원소분석:

계산치: C, 41.01; H, 2.68; N, 5.31; Cl 13,45

실측치: C, 41.03; H, 2.59; N, 5.38; Cl 13,75

C. 2-클로로-4-플루오로-5-니트로아니솔의 제조

디메틸포름아미드 100ml중의 (2-클로로-4-플루오로-5-니트로페닐)-에틸 카보네이트 15.0 g의 용액을 탄산세슘 18.6 g, 요오도메탄 7.1ml, 메탄올 7ml로 처리한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물에 붓고 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 2회, 이어서 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후, 농축하여 표제 화합물 11.4 g을 얻었다. mp. 69-70 °C, Ex. 57, C.

원소분석:

계산치: C, 40.90; H, 2.45; N, 6.81; Cl 17,25

실측치: C, 41.20; H, 2.48; N, 6.70; Cl 17.44

#### D. 2-플루오로-5-메톡시아닐린의 제조

에탄올 90ml과 트리에틸아민 5ml중의 2-클로로-4-플루오로-5-니트로아니솔 5.63 g의 용액을 실온에서 4시간동안 탄소상 5% 팔라듐 1.0 g으로 60 파운드/인치<sup>2</sup>에서 수소처리하였다. 촉매를 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름에서 슬러리화하고 실리카 겔 마개를 통하여 여과시킨 후 증발시켰다. 이 잔류물을 헥산/클로로포름 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 2.77 g(72%)를 얻었다. mp. 253°C 내지 254°C. NMR (300 MHz, CDDl<sub>3</sub>): δ 6.88 (dd, J=10.6, 8.9, 1H); 6.32 (dd, J=7.4, 3.0, 1H); 6.20 (dt, J=8.9, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.72 (br, 2H).

#### E. N-벤질-2-플루오로-5-메톡시아닐린의 제조

이 방법은 Tietze and Grote, Chem Ber. 126(12), 2733(1993)의 방법을 따른 것이다. 메탄올 48ml 중에 2-플루오로-5-메톡시아닐린 2.73 g과 벤즈알데히드 2.67g이 용해된 용액을 염화 아연 3.43g으로 처리한 후 냉각조에서 식혔다. 나트륨 시아노보로하이드리드(1.58g)를 실온에서 30분에 걸쳐서 소량씩 첨가한 다음 반응물을 실온에서 5시간동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 1N 수산화 나트륨 용액 40ml에서 교반하고 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 물로, 이어서 염수로 세척한 다음 황산 마그네슘상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 헥산으로부터 재결정하여 2.61 g을 얻었고, 모액을 헥산/에테르 20:1의 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 또다른 표제 화합물 1.4g(90%)을 얻었다. mp. 56°C 내지 58°C.

원소분석:

계산치: C, 72.71; H, 6.10; N, 6.06

실측치: C, 72.51; H, 6.06; N, 5.99

#### F. 에틸 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복실레이트의 제조

건조 테트라히드로푸란 20ml중 N-벤질-2-플루오로-5-메톡시아닐린 0.62g의 용액을 냉각조에서 식히고 톨루엔 중 0.5M 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 11.3ml로 처리하였다. 30분동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 4ml중의 2-카보에톡시-6-브로모시클로헥사논 (Sheehan and Mumaw, JACS, 72, 2127(1950)) 0.74g을 첨가하고 반응을 실온에서 2시간에 걸쳐 서서히 가온시켰다. 반응을 포화 염화 암모늄으로 급냉시키고 에테르로 2회 추출시켰다. 추출액을 물로 세척한 후 염수로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨 다음 농축하였다. 이 잔류물을 헥산/에테르 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 N-알킬화된 중간체 부분입체이성질체 0.796g(74%)을 얻었다. 이 혼합물을 염화아연 0.99g과 함께 벤젠 20ml에서 밤새 환류하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1N 염산 25ml 및 에틸 아세테이트 25ml 사이에 분배한 다음 에틸 아세테이트로 다시 한번 추출하였다. 유기층을 물로 세척한 후, 염수로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조한 다음 농축하여 표제 화합물 0.734g(96%)를 생성하였다. ESIMS m/e 382(M<sup>+</sup>+1)

원소분석:

계산치: C, 72.42; H, 6.34; N, 3.67

실측치: C, 72.20; H, 6.26; N, 3.70

#### G. 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복사미드의 제조

에틸 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복실레이트(0.722g)을 실시예 49, C와 유사하게 처리한 후, 디클로로메탄중 1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 표제 화합물 0.482g(72%)을 생성하였다. ESIMS m/e 353 (M<sup>+</sup>+1)

원소분석:

계산치: C, 71.57; H, 6.01; N, 7.95

실측치: C, 71.42; H, 5.83; N, 7.75

H. [9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제조

9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복사미드(0.170g)을 실시예 49, D에서와 유사하게 전환시킨 후, 디클로로메탄중 0-1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 표제 화합물 85mg (50%)을 생성하였다. mp. 183°C 내지 185°C.

원소분석:

계산치: C, 67.31; H, 5.65; N, 6.82

실측치: C, 67.58; H, 5.48; N, 6.95

I. [9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제조

[9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 메틸 에스테르(71mg)을 실시예 50, D에서와 유사하게 가수분해하여, 표제 화합물 65mg을 생성하였다. ESIMS m/e 397 ( $M^+ + 1$ ), 395 ( $M^+ - 1$ ) NMR (300 MHz, d6-DMSO):  $\delta$  13.03 (br, 1H); 7.31-7.19 (m, 3H); 6.97 (d, J=7.4, 2H); 6.95 (br, 1H); 6.70 (d, J=3.8, 1H); 6.67 (dd, J=12.4, 3.9, 1H); 6.28 (dd, J=8.5, 2.6, 1H); 5.39 (ABq, 2H); 4.64 (s, 2H); 3.92 (br, 1H); 2.71 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.76 (m, 2H).

<실시예 3>

[9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산의 제법

A. 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-플루오로카바졸의 제조

질소하 건조 디옥산 13ml중의 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복사미드의 용액을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 0.59g으로 처리한 후 1시간동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 식히고 여과한 다음 침전물을 디옥산 15mL로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 포화 탄산수소나트륨 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 포화 나트륨 비카보네이트로 세척한 다음 물로 세척한 후 염수로 세척한다. 이어서 황산 마그네슘상에서 건조하고 농축하였다. 이 잔류물을 디클로로메탄/0-2% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.45 g을 생성하였다. ESIMS m/e 349 ( $M^+ + 1$ )

원소분석:

계산치: C, 72.42; H, 4.92; N, 8.04

실측치: C, 72.35; H, 4.81; N, 7.88

B. [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제법

디클로로메탄 25ml중의 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-플루오로카바졸 0.45 g의 용액을 디클로로메탄중에서 1.0M 보론 트리브로마이드 용액 12ml로 적하하여 처리하였다. 반응물을 2시간에 걸쳐서 실온까지 서서히 가온시키 후, 얼음에 부어 급냉한 다음 1N 염산 50ml를 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3X200ml)으로 건조하고 농축하여 탈메틸화된 중간체 0.35 g(78%)를 얻었다. 이 중간체 (0.215g)을 실시예 GH1, D와 유사하게 알킬화하고 분리하여 표제 화합물 0.166 g(64%)를 얻었다. mp. 190°C 내지 191°C.

원소분석:

계산치: C, 67.97; H, 4.71; N, 6.89;

실측치: C, 67.81; H, 4.94; N, 6.96

C. [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산의 제조

[9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르 (56mg)을 실시예 50, D와 유사하게 가수분해하고 단리하여 표제 화합물 54mg을 얻었다. FDMS m/e 392 (M<sup>+</sup>); ESIMS m/e 393 (M<sup>+</sup> + 1), 391 (M<sup>+</sup> - 1) NMR (300 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ12.92 (br, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.45 (t, J=7.5, 1H); 7.39 (br, 1H); 7.28-7.17 (m, 4H); 7.12 (d, J=7.2, 1H); 7.07 (d, J=7.0, 2H); 6.51 (dd, J=8.8, 2.7, 1H); 5.77 (s, 2H); 4.80 (s, 2H).

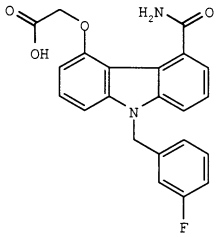
원소분석:

계산치: C, 67.34; H, 4.37; N, 7.14

실측치: C, 66.92; H, 4.49; N, 6.77

<실시예 4>

{9-[3-플루오로페닐]메틸}-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산의 제법



A. {9-[3-플루오로페닐]메틸}-5-카바모일메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

40% 메탄올릭 트리톤 B(2.06mL, 4.53mM)을 0°C DMF 5mL에서 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온 (930.0mg, 3.82mM)의 용액에 서서히 적하하여 첨가하였다. 5분후, 3-플루오로벤질 클로라이드(664.0mg, 4.59mM)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 3시간동안 교반한 후 20시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산으로 세차레, H<sub>2</sub>O로 세차레, 포화 염수로 한 차례 희석시킨 후, 무수 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과한 다음, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색포움인 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 502.3mg(37%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.4-7.2 (m, 4H), 6.9 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.9 (t, 2H, J=6 Hz), 2.65 (t, 2H, J=6 Hz), 및 2.3 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3050, 2950, 1725, 1654, 1464, 1451, 1440, 1288 및 1119. Ms (ES) m/e 350, 352.

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F에 대한 원소분석 :

계산치: C, 71.78; H, 5.16; N, 3.99

실측치: C, 72.00; H, 4.95; N, 4.11

B. 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

톨루엔 20ml중에 용해된 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (434.0mg, 1.23mM)과 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(324.0mg, 1.42mM)의 용액을 70°C 내지 80°C사이에서 5시간동안

안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(염화 메틸렌으로 용출)로 직접 정제하여 황색 포움인 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시-카바졸 370.0mg(32%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO -d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.2 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=8, Hz), 7.4 (t, 1H, J=8 Hz), 7.3 (m, 2H), 7.2 (d, 1H, J=8 Hz), 5.65 (s, 2H), 및 3.85 (s, 3H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3200 (br), 1687, 1597, 1452, 1442, 1285, 및 1267. MS (ES) m/e 348, 350.

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F에 대한 원소분석 :

계산치: C, 72.20; H, 4.62; N, 4.01

실측치: C, 72.30; H, 4.66; N, 4.04

C. 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

5mL THF 와 진한 수성 수산화 암모늄 20mL의 용매중에 용해된 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸(130.8mg, 0.37mM)의 용액을 40℃ 내지 50℃에서 5시간동안 소결시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 5N 염산으로 pH 1까지 산성화 하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 후, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피(적합한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 고체인 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 57.4mg(45%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.8 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J=8 Hz), 및 5.7 (s, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3431, 3200 (br), 1628, 1614, 1600, 1580, 1546, 1488, 1448, 1329, 1261, 및 776. MS (ES) m/e 333, 335.

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F에 대한 원소분석 :

계산치: C, 71.85; H, 4.52; N, 8.38

실측치: C, 74.45; H, 6.01; N, 8.48

D. {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, t-부틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B(0.086mL, 0.19mM)를 실온에서 3mL DMF중의 9-[(3-플루오로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸(51.9mg, 0.155mM)의 용액에 첨가하였다. 3분후에, t-부틸 브로모아세테이트(87.8mg, 0.44mM)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 5시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O로 4차례 세척한 다음, 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 후, 여과, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (적합한 염화 메틸렌/에틸렌 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 고체인 {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일 카바졸-4-일}옥시아세트산, t-부틸 에스테르 44.0mg(63%)를 생성하였다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.5-6.8 (m, 10H), 6.55 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 및 1.45 (s, 9H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3450, 3400, 1746, 1674, 1592, 1457, 1369, 및 1151. MS (FD) m/e 448.

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F에 대한 원소분석 :

계산치: C, 69.63; H, 5.62; N, 6.25

실측치: C, 69.35; H, 5.44; N, 6.23

E. {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산

트리플루오로아세트산 2mL중의 {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, t-부틸 에스테르 (44.0mg, 0.089mM)의 용액을 5시간동안 실온에서 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 에테르로 분쇄한 다음, 진공중에서 건조하여 백색 분말인 {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산

35.0mg(100%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.0 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6 (d, 1H, J=8, Hz), 7.5-7.25 (m, 5H), 7.2-6.8 (m, 4H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 및 4.8 (s, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3423, 3400, 1736, 1637, 1615, 1589, 1499, 1487, 1450, 1436, 1331, 1250 및 1156. MS (ES) m/e 391, 393.

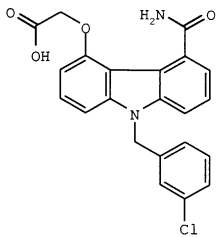
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F에 대한 원소분석 :

계산치: C, 67.34; H, 4.37; N, 7.14

실측치: C, 67.63; H, 4.22; N, 7.35

<실시예 5>

{9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산의 제법



A. 9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(527.0mg, 2.17mM), 3-클로로벤질 브로마이드(802.2mg, 3.90mM), 요오드화 나트륨 (약 1mg), 및 탄산칼륨(500.0mg, 3.62mM)의 촉매량 현탁액을 150시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 H<sub>2</sub>O로 5회 세척한 후, 포화 염수로 1회 세척하고 무수 황산 마그네슘상에서 건조한 다음, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피(적당한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 황색 포움인 9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 537.1 mg (67%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.5-7.2 (m, 5H), 7.1 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.9 (t, 2H, J=6 Hz), 2.65 (t, 2H, J=6 Hz), 및 2.3 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3050, 2950, 1725, 1654, 1464, 1444, 1432, 1288 및 1120. MS (ES) m/e 366, 368, 370.

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Cl에 대한 원소분석 :

계산치: C, 68.57; H, 4.93; N, 3.81

실측치: C, 68.61; H, 4.92; N, 3.70

B. 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시카바졸

톨루엔 50mL중에 9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (480.5mg, 1.31mM)과 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(325.7mg, 1.43mM)이 용해된 용액을 70℃ 내지 80℃에서 3시간동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 (염화 메틸렌으로 용출) 직접 정제하여 황색 포움인 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 172.6mg(36%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.4 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.4 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 3H), 6.9-6.7 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 및 4.15 (s, 3H). IR 1267. MS (ES) m/e 364, 366, 368.

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Cl에 대한 원소분석 :

계산치: C, 68.95; H, 4.41; N, 3.83

실측치: C, 69.23; H, 4.52; N, 3.88

C. 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

5mL THF 및 20mL 진한 수성 수산화 암모늄 용매 중에 용해된 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 (156.2mg, 0.43mM)의 용액을 40°C 내지 50°C에서 5시간동안 소결시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 5N HCl로 pH 1까지 산성화 하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 다음, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피(적당한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 분리하여 백색 고체인 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 69.7mg(47%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.8 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H, J=8 Hz), 6.95 (s, 1H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 및 5.7 (s, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3433, 3202 (br), 1630, 1600, 1580, 1564, 1433, 1330, 1261, 및 776. MS (ES) m/e 349, 351, 353.

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl에 대한 원소분석:

계산치: C, 68.48; H, 4.31; N, 7.99

실측치: C, 68.64; H, 4.55; N, 7.93

D. {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일} 옥시아세트산, t-부틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B (0.053mL, 0.12mM)를 실온에서 2mL DMF 중의 9-[(3-클로로페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 (33.2mg, 0.12mM)(47%)의 용액에 첨가하였다. 3분후, t-부틸 브로모아세테이트(53.8mg, 0.27mM)를 첨가하고 얻어진 혼합물을 실온에서 20시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O로 네차례, 포화 염수로 한차례 세척한 다음 황산 마그네슘에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(적합한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 분리하여 백색 고체인 {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일} 옥시아세트산, t-부틸 에스테르 42.1mg(95%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.5-6.8 (m, 10H), 6.55 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 및 1.45 (s, 9H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3450, 3400, 1744, 1676, 1591, 1456, 1369, 및 1150. MS (FD) m/e 464, 466.

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl에 대한 원소분석 :

계산치: C, 67.17; H, 5.42; N, 6.03

실측치: C, 67.17; H, 5.65; N, 5.97

E. {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일} 옥시아세트산

트리플루오로아세트산 2mL 중의 {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일} 옥시아세트산, t-부틸 에스테르 용액(35.6mg, 0/77mM)을 실온에서 6시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄한 후 진공에서 백색 분말인 {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일} 옥시아세트산 31.4mg(100%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.0 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.4-7.25 (m, 7H), 7.2 9d, 1H, J=8, Hz), 7.0 (br t, 1H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 및 4.8 (s, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)3456, 3416, 3335, 1735, 1638, 1616, 1580, 1499, 1452, 1431, 1431, 1329, 1255, 1157, 772, 764, 및 717. MS (ES) m/e 407, 409, 411.

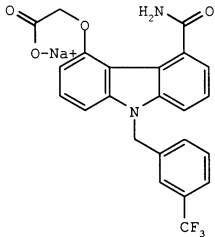
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl에 대한 원소분석 :

계산치: C, 64.63; H, 4.19; N, 6.85

실측치: C, 64.55; H, 4.12; N, 6.74

<실시예 6>

{9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염의 제법



A. 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

40% 메타놀릭 트리톤 B(2.18mL, 4.8mM)를 10℃, DMF 10mL 중의 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(937mg, 4.0mM)의 용액에 서서히 적하하여 첨가하였다. 30분 후, 3-(트리플루오로메틸)벤질 클로라이드(1.53g, 6.0mM) 및 요오드화 나트륨(900mg, 6.0mM)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 25시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O, 1N HCL, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 및 포화 염수로 세척한 다음 무수 황산 마그네슘상에서 건조한 후, 여과, 농축하고 진공에서 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(적합한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 분리하여 황갈색의 고체인 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 1.02g(63%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.45-7.2 (m, 2H, J=6 Hz), 2.6 (t, 2H, J=6 Hz), 및 2.2 (m, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1727 및 1652. MS (ES) m/e 400, 402.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 65.83; H, 4.52; N, 3.49; F, 14.20

실측치: C, 65.63; H, 4.58; N, 3.39; F, 14.14

B. 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

톨루엔 25mL중에 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (1.21g, 3.00mM)과 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(764mg, 3.3mM)이 용해된 용액을 80℃ 내지 90℃에서 7시간동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피(염화 메틸렌으로 용출)로 직접 정제하여 황색고체인 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 340.0mg(28%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, J=8 Hz), 7.6-7.3 (m, 6H), 7.05 (d, 1H, J=8 Hz), 6.85 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 및 4.1 (s, 3H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3378 및 1712. MS (ES) m/e 398, 400.

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 66.17; H, 4.04; N, 3.51

실측치: C, 66.99; H, 4.12; N, 3.53; F

C. 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

5mL THF 중에 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 (250mg, 0.625mM)과 20mL 진한 수성 수산화 암모늄이 용해된 용액을 40℃ 내지 40℃에서 30시간동안 소결하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하

고 5N HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기층을 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 후, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (적합한 염화 메틸렌/에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 고체인 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 120mg(50%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.8 (d, 1H, J=8 Hz), 7.6-7.5 (m, 5H), 7.3 (t, 1H, J=8 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8 Hz), 7.1 (d, 1H, J=8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 및 5.8 (s, 2H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3429, 3206, 및 1630. MS (ES) m/e 383, 385.

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 65.62; H, 3.93; N, 7.29

실측치: C, 67.50; H, 4.00; N, 7.19

D. {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B (0.18mL, 0.4mM)를 실온에서 5mL DMF 중의 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 (115mg, 0.3mM)에 첨가하였다. 15분후, 메틸 브로모아세테이트(95mg, 0.6mM)를 첨가하고 생성되는 혼합물을 22시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 및 포화 염수로 4회 세척한 다음, 황산 마그네슘상에서 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 고체인 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일 카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 120mg(88%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.5-7.2 (m, 7H), 7.1 (d, 1H, J=8 Hz), 7.0 (d, 1H, J=8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 6.4 (br s, 1H), 6.0 (br s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 및 3.9 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1763 및 1673. MS (ES) m/e 457.

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 63.16; H, 4.20; N, 6.14

실측치: C, 61.37; H, 4.19; N, 5.77

E. 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염

에탄올 8mL 중의 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르(91mg, 0.153mM) 및 1N NaOH 0.22mL(1.22mM)의 용액을 25°C에서 17시간동안 교반하였다. 에탄올을 진공에서 제거하였다. 생성되는 백색 침전물을 여과에 의하여 모으고, 에탄올 및 디에틸 에테르 소량으로 세척한 후, 진공에서 건조하여 백색 결정인 9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염 75mg(81%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.45 (t, 1H, J=8 Hz), 7.35 (t, 1H, J=8 Hz), 7.3 (t, 1H, J=8 Hz), 7.2 (d, 1H, J=8 Hz), 7.1 (d, 1H, J=8 Hz), 7.05 (d, 1H, J=8 Hz), 6.5 (d, 1H, J=8 Hz), 5.75 (s, 2H), 및 4.3 (s, 2H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1665 및 1618. MS (ES) m/e 441, 443.

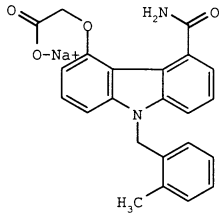
$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{Na}$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 59.49; H, 3.47; N, 6.03

실측치: C, 60.69; H, 3.78; N, 5.75

<실시예 7>

{9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염의 제법



A. 9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

20mL DMF 중의 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온 (870mg, 3.58mM), a-브로모-o-크실렌(662mg, 3.58mM) 및 탄산 칼륨(500mg, 3.61mM)의 현탁액을 실온에서 20시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O 및 포화 염수로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과하여 짙은 오일인 9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 1.21 g(98%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.5-7.2 (m, 4H), 7.15 (t, 1H, J=8 Hz), 7.0 (t, 1H, J=8 Hz), 6.15 (d, 1H, J=8 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 및 2.1 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3010, 2952, 1724, 1671, 1653, 1604, 1460, 1444, 1290, 1174, 및 1122. MS (ES) m/e 348.5.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.08; H, 6.05; N, 4.03

실측치: C, 73.33; H, 6.36; N, 4.30

B. 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

톨루엔 70 mL중의 9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (1.2 g, 3.5mM)과 2,3-디클로로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(800mg, 3.6mM)이 용해된 용액을 80℃ 내지 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌으로 용출)로 직접 정제하여 황색 고체인 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 260mg(22%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, J=8 Hz), 7.4 (t, 1H, J=8 Hz), 7.3-7.1 (m, 4H), 6.9 (m, 2H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 6.1 (d, 1H, J=8 Hz), 5.65 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 및 2.5 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3200, 1672, 1440, 1426, 1332, 1302, 1265, 1216, 1141, 761, 749, 및 718. MS (ES) m/e 344, 346.

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.52; H, 5.51; N, 4.06

실측치: C, 76.44; H, 5.66; N, 3.94

C. 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

10mL THF중의 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 260mg, 0.75mM)과 진한 수성 수산화 암모늄 30mL이 용해된 용액을 40℃ 내지 50℃에서 5시간동안 소결하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 5N HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 H<sub>2</sub>O, 포화 염수로 세척하고 황산 마그네슘을 건조한 후 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (적합한 헥산/에틸 아세테이트 용출)로 분리하여 황갈색 고체인 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 90mg(36%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (t, 1H,

J=8 Hz), 6.95 (d, 1H, J=8, Hz), 6.85 (t, 1H, J=8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.95 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 및 2.5 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3451, 3191, 1627, 1600, 1584, 1562, 1435, 1329, 1322, 1263, 및 774 MS (ES) m/e 329, 331.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.36; H, 5.45; N, 8.48

실측치: C, 75.66; H, 5.79; N, 8.07

D. {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B(0.45mL, 0.99mM)를 실온에서 8mL DMF중 9-[(2-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸(80mg, 0.24mM)의 용액에 첨가하였다. 3분후, 메틸 브로모아세테이트(115mg, 0.72mM)를 첨가하고 생성된 혼합 물을 실온에서 48시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$  및 포화 염수로 세척 한 다음 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 결정인 {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 80mg(82%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (br s, 1H), 7.5-7.1 (m, 9H), 6.9 (s, 1H, J=8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.65 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 및 2.5 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 3153, 1760, 1740, 1672, 1644, 1619, 1591, 1578, 1498, 1456, 1425, 1327, 1200, 1153, 1109, 1100, 및 777. MS (FD) m/e 402.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 71.64; H, 5.47; N, 6.96

실측치: C, 71.51; H, 5.56; N, 6.67

E. {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염

에탄올 5mL 중의 {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 (15.5mg, 0.039mM) 및 1N NaOH 0.04mL(0.04mM)의 현탁액을 25°C에서 24시간동안 교반하였다. 얻어지는 백색 침전물을 여과하여 모으고, 에탄올 소량으로 세척한 후, 진공에서 건조하여 백색 가루인 {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염 10mg(63%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (br s, 1H), 7.5-7.0 (m, 7H), 6.9 (d, 1H, J=8, Hz), 6.85 (t, 1H, J=8, Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 6.2 (d, 1H, J=8 Hz), 5.6 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 및 2.5 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 1656, 1613, 1595, 1573, 1498, 1455, 1408, 1325, 1332, 및 719. MS (ES) m/e 387, 389.

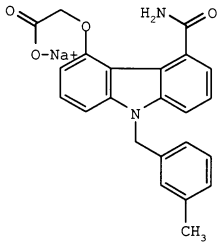
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 67.32; H, 4.63; N, 6.83

실측치: C, 64.72; H, 4.44; N, 6.40

<실시예 8>

{9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨염의 제법



A. 9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

20mL DMF중에 용해된 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(870mg, 3.58mM), a-브로모-m-크실렌(662mg, 3.58mM) 및 탄산 칼륨(500mg, 3.61mM)의 현탁액을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O 및 포화 염수로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과한 다음 농축하여 짙은 오일인

9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 1.18g(95%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.3-7.1 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, J=8, Hz), 7.3-7.1 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, J=8 Hz), 7.0 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J=8 Hz), 5.5 9s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 및 2.1 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3010, 2953, 1724, 1652, 1605, 1465, 1442, 1288, 1174, 및 1119. MS (ES) m/e 348.5.

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.08; H, 6.05; N, 4.03

실측치: C, 74.53; H, 6.03; N, 3.68

B. 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시-카바졸

톨루엔 70mL중 9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (1.18g, 3.4mM) 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(800mg, 3.6mM)의 용액을 80°C 내지 90°C에서 6시간 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌으로 용출)으로 직접 정제하여 황색 고체인 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시-카바졸 300mg (26%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.2 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J=8 Hz), 7.35 (t, 1H, J=8 Hz), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.2-7.0 (m, 4H), 6.9 (m, 2H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.6 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 및 2.2 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3200, 1673, 1596, 1440, 1426, 1394, 1265, 1216, 1152, 750, 711, 및 694. MS (ES) m/e 344, 346.

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.52; H, 5.51; N, 4.06

실측치: C, 76.22; H, 5.55; N, 3.97

C. 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

10mL THF 및 30mL 진한 수성 수산화 암모늄중에 용해된 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시-카바졸 (300mg, 0.87mM)의 용액을 40°C 내지 50°C에서 5시간동안 소결시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고 5N HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고 포화 염수로 세척한 다음, 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (적합한 헥산/에틸 아세테이트로 용출)에서 분리하여 희백색의 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

114mg(40%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.8 (dd, 1H,  $J=1$  및 8 Hz), 7.4 (m, 2H), 7.3 (t, 1H,  $J=8$  Hz), 5.95 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 5.65 (s, 2H), 및 2.25 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3434, 3203, 1629, 1599, 1579, 1552, 1443, 1330, 1262, 1214, 및 776. MS (ES)  $m/e$  329, 331.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 76.36; H, 5.45; N, 8.48

실측치: C, 77.56; H, 5.67; N, 8.26

D. {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B (0.45mL, 0.99mM)를 실온에서 8mL DMF중의 9-[(3-메틸페닐)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸 (100mg, 0.30mM)의 용액에 첨가하였다. 3분후, 메틸 브로모아세테이트(115mg, 0.72mM)를 첨가하고 생성되는 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고,  $\text{H}_2\text{O}$ , 포화 염수로 세척한 다음, 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여 백색 고체인 {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 80mg(66%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.6 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.55 (br s, 1H), 7.45-7.0 (m, 8H), 6.9 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 6.6 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 5.65 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 및 2.2 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 3157, 1760, 1642, 1589, 1499, 1455, 1328, 1216, 1151, 1102, 772, 및 714. MS (FD)  $m/e$  402.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 71.64; H, 5.47; N, 6.96

실측치: C, 71.01; H, 5.60; N, 6.66

E. {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염

에탄올 5mL 중의 1N NaOH 0.04mL(0.04mM), {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 및 메틸 에스테르 (15.8mg, 0.039mM)의 현탁액을 25°C에서 24시간동안 교반하였다. 생성되는 백색 침전물을 여과에 의하여 모드고, 에탄올 소량으로 세척한 다음 진공 건조하여 백색 분말인 {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염 10mg(62%)를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7.5-7.0 (m, 9H), 6.85 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 6.55 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 5.6 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 및 2.2 (s, 3H). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 1656, 1613, 1595, 1573, 1498, 1455, 1408, 1325, 1332, 및 719. MS (ES)  $m/e$  387, 389.

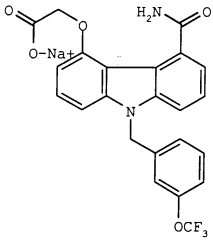
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 67.32; H, 4.63; N, 6.83

실측치: C, 61.20; H, 4.64; N, 6.06

<실시예 9>

{9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염의 제법



A. 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

20mL DMF 중의 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(935mg, 3.85mM), 3-트리플루오로메톡시벤질 브로마이드 (1.0g, 3.93mM), 및 탄산 칼륨 (531mg, 3.85mM)의 현탁액을 실온에서 17시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O 및 포화 염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조하고 여과한 다음 농축하여 포음인 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 1.6 g(100%)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.7 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 7.45 (t, 1H, J=8 Hz), 7.3-7.1 (m, 4H), 7.05 (d, 1H, J=8 Hz), 5.6 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 및 2.1 (m, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1729, 1647, 1439, 1259, 1176, 및 1116. MS (ES) m/e 418.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 63.31; H, 4.32; N, 3.36

실측치: C, 63.12; H, 4.35; N, 3.31

B. 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

톨루엔 70mL중에 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (0.75 g, 1.8mM)과 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (490mg, 2.16mM)이 용해된 용액을 6시간동안 환류조건에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌으로 용출)로 직접 정제하여 황색 고체로서 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 300mg(40%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=8 Hz), 7.5-7.0 (m, 8H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 및 3.85 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3200, 1673, 1441, 1268, 1217, 1173, 및 753. MS (ES) m/e 414, 416.

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 63.61; H, 3.86; N, 3.37

실측치: C, 63.40; H, 3.99; N, 3.43

C. 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

10mL THF 및 30mL 진한 수성 수산화 암모늄의 용매중에 용해된 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸(260mg, 0.62mM)의 용액을 132시간동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 5N HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 세척하였다. 혼합된 유기 추출물을 H<sub>2</sub>O 및 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 후, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (적합한 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 회백색 고체인 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 150mg(60%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (br s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J=1 및 8 Hz), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.95 (d, 1H, J=8 Hz), 및 5.65 (s, 2H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3431, 3203, 1629, 1601, 1580, 1548, 1446, 1330, 1261, 1215, 및 777. MS (ES) m/e 399, 401.

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 63.00; H, 3.75; N, 7.0

실측치: C, 63.15; H, 4.07; N, 6.84

D. {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르

40% 메타놀릭 트리톤 B(0.15mL, 0.34mM)를 실온 8mL DMF 중에서 9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 (115mg, 0.28mM)의 용액에 첨가하였다. 3분후, 메틸 브로모아세테이트(65mg, 0.41mM)를 첨가하고, 혼합물을 23시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H<sub>2</sub>O로 세척한 후, 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)에서 정제하여 백색 고체인 {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 112mg(83%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.6 (d, 1H, J=8 Hz), 7.55 (br s, 1H), 7.5-7.0 (m, 9H), 6.6 (d, 1H, J=8 Hz), 5.7 (s, 2H), 4.9 (s, 2H), 및 3.75 (s, 3H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3488, 3141, 1763, 1674, 1501, 1444, 1269, 1215, 1178, 1102, 772, 및 714. MS (FD) m/e 472.

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 61.02; H, 4.03; N, 5.93

실측치: C, 61.05; H, 4.17; N, 5.81

E. {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염

5mL 에탄올중에 용해된 1N NaOH 0.65mL (0.065mM) 및 {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 메틸 에스테르 (22.4mg, 0.047mM)의 현탁액을 25°C에서 24시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 에탄올에서 현탁하였다. 여과함으로써 생성되는 백색 침전물을 모으고, 에탄올 소량으로 세척한 후 진공 건조하여 백색 분말인 {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, 나트륨 염 9mg (41%)를 얻었다. MS (ES) m/e 457,459.

<실시에 10>

[9-벤질-5-카바모일-1-메틸카바졸-4-일]옥시아세트산의 제법

A. 5-카바모일-4-메톡시-1-메틸카바졸의 제조

카비톨 24mL 중의 9-벤질-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,4-테트라이드로카바졸-4-카르복사미드 0.805g의 용액을 탄소상의 5% 팔라듐 1.1g으로 처리하고 6시간동안 공기중에 노출시켜 환류시켰다. 이를 식힌 후, 용액을 셀리트의 패드를 통하여 여과하고, 이 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 에테르로 희석하고 물로 4회 세척한 후 황산 마그네슘상에서 건조한 다음 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄중 메탄올 0-4%를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토 그래피하여 탈벤질화된 카바졸 0.166g(28%)를 얻었다. ESIMS m/e 255 (M<sup>+</sup>+1), 253 (M<sup>+</sup>+1) NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (br, 1H); 7.51 (d, J=8.1, 1H); 7.40 (t, J=7.6, 1H); 7.32 (d, J=7.2, 1H); 7.18 (d, J=7.8, 1H); 6.60 (d, J=8.0, 1H); 5.68 (br, 2H); 3.99 (s, 3H); 2.50 (s, 3H).

B. 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-메틸카바졸의 제조

디메틸포름아미드 1.1ml중의 5-카바모일-4-메톡시-1-메틸카바졸 0.148g의 용액을 디메틸포름아미드 0.4ml중 수소화 나트륨 (광유 중 60%) 0.026g에 첨가하고 실온에서 60분동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(0.076ml)를 첨가한 후 밤새

교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액 20ml에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 다음 염수로 세척하고, 황산 마그네슘에 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 헹구어 낸 후 디클로로메탄에 용해시키고, 여과한 후, 농축하여 표제 화합물 0.21 g을 얻었다. FDMS m/e 344(M<sup>+</sup>)

원소분석:

계산치: C, 76.72; H, 5.85; N, 8.13

실측치: C, 75.20; H, 6.19; N, 7.54

C. [9-벤질-5-카바모일-1-메틸카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제조

디메틸포름아미드 4ml중의 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-메틸카바졸 0.23g의 용액을 나트륨 에탄 티올레이트(질소하 나트륨 수소화물 60% 분산 0.116g 및 에탄티올 22ml로 제조)용액 1ml에 첨가하고, 15시간동안 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 식히고, 1N HCl 20ml에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 2회 세척한 후, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 메탄올/0-1%를 사용하여 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 탈메틸화된 중간체 0.146g(66%)을 얻었다. 디메틸포름아미드 1.5ml중의 이 중간체 0.146g의 용액을 디메틸포름아미드 0.5ml중의 나트륨 수소화물 0.021g에 첨가하였다. 실온에서 10분동안 교반한 후, 메틸 브로모아세테이트 0.054ml를 첨가하였다. 5시간동안 실온에서 교반한 후, 반응혼합물을 물에붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 후, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄중 0-2%인 메탄올을 사용하여 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.10g(56%)를 얻었다.

원소분석:

계산치: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96

실측치: C, 71.34; H, 5.60; N, 6.70

D. [9-벤질-5-카바모일-1-메틸카바졸-4-일]옥시아세트산의 제조

1ml 테트라히드로푸란 및 3.5ml 메탄올에 용해된 [9-벤질-5-카바모일-1-메틸카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르 32mg의 슬러리를 수성의 2N 수산화 나트륨 용액 20.3ml로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트/테트라히드로푸란과 0.2N HCl 사이에 분배하였다. 1:1 에틸 아세테이트/테트라히드로푸란으로 한 번더 추출한 후, 추출물을 염수로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축하여 표제화합물 27mg을 얻었다. 융점 253℃ 내지 254℃. ESIMS m/e 389 (M<sup>+</sup> + 1), 387 (M<sup>+</sup> - 1) NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 12.83 (br, 1H); 7.75 (br, 1H); 7.53 (d, J=8.2, 1H); 7.41-7.34 (m, 2H); 7.28-7.17 (m, 3H); 7.07 (m, 2H); 6.90 (d, J=7.2, 2H); 6.49 (d, J=8.1, 1H); 5.89 (s, 2H); 4.79 (s, 2H); 2.52 (s, 3H).

<실시예 11>

[9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산의 제법

A. (2-클로로-4-플루오로페닐)-에틸 카보네이트의 제조

2N 수성 수산화 나트륨 중의 2-클로로-4-플루오로페놀 19.16g이 용해된 용액 65.4ml를 얼음조에서 냉각하고, 에틸 클로로포르메이트 16.3ml로 적하하여 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 2상 반응 혼합물을 물 100ml로 희석하고, 1:1 펜탄 에테르 혼합물 300ml로 추출하였다. 추출물을 0.02N 수산화 나트륨 용액으로 3회 세척하고, 물 및 염수로 세척하였다. 건조 및 증발시킨 후, 표제 화합물 27.63g(97%)을 얻었다. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.18 (m, 2H); 7.00 (dt, J=8.4, 2.7, 1H); 4.35 (q, J=7.1, 2H); 1.40 (t, J=7.1, 3H).

B. (2-클로로-4-플루오로-5-니트로페닐)-에틸 카보네이트의 제조

디클로로메탄 중에 (2-클로로-4-플루오로페닐)-에틸 카보네이트 27.63g이 용해된 용액 60ml를 얼음조에서 식히고, 발연 질산(90%)과 진한 황산의 1:2 혼합물 31.86g으로 적하하여 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간동안 교반한 다음 얼음으로 식히고 동일한 니트로화 혼합물 4.5g으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 얼음 및 물 200ml에 붓고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 후, 염수로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조한 다음 농축하여 표제 화합물 33.01g(99%)를 얻었다. 융점 50°C 내지 51°C.

원소분석:

계산치: C, 41.01; H, 2.68; N, 5.31; Cl 13.45

실측치: C, 41.03; H, 2.59; N, 5.38; Cl 13.71

#### C. 2-클로로-4-플루오로-5-니트로아니솔의 제조

디메틸 포름아미드 100ml중의 (2-클로로-4-플루오로-5-니트로페닐)-에틸 카보네이트 15.0g이 용해된 용액을 탄산 세슘 18.6g, 요오드화 메탄 7.1mL 및 메탄올 7mL로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물에 붓고 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 2회 세척하고 염수로 세척한 다음 황산 마그네슘상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물 11.4g을 얻었다. 융점 69°C 내지 70°C Ex. 57, C.

원소분석:

계산치: C, 40.90; H, 2.45; N, 6.81; Cl 17.25

실측치: C, 41.20; H, 2.48; N, 6.70; Cl 17.44

#### D. 2-플루오로-5-메톡시아닐린의 제조

에탄올 90ml 및 트리에틸아민 5ml의 용매중에 클로로-4-플루오로-5-니트로아니솔 5.63g이 용해된 용액을 실온에서 4시간동안 탄소상의 5% 팔라듐 1.0g으로 60 파운드/인치<sup>2</sup>하에서 수소처리하였다. 촉매를 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름으로 슬러리화하고, 실리카 겔 마개를 통하여 여과한 후, 증발시켰다. 이 잔류물을 헥산/클로로포름 혼합물을 사용하여 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 2.77g(72%)를 얻었다. 융점 253°C 내지 254°C. NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (dd, J=10.6, 8.9, 1H); 6.32 (dd, J=7.4, 3.0, 1H); 6.20 (dt, J=8.9, 3.2, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.72 (br, 2H).

#### E. N-벤질-2-플루오로-5-메톡시아닐린의 제조

이 방법은 Tietze and Grote, Chem ber. 126(12), 2733(1993)의 방법을 모방한 것이다. 메탄올 48ml중에 2-플루오로-5-메톡시아닐린 2.73g 및 벤즈알데히드 2.67g이 용해된 용액을 염화 아연 3.43 g으로 처리하고 얼음조에서 식혔다. 나트륨 시아노보로하이드리드 (1.58g)을 30분에 걸쳐서 실온에서 소량의 이온으로 첨가하고, 실온에서 5시간동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 1N 수산화 나트륨 용액 40ml에 슬러리화하고, 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고 염수로 세척한 다음 황산 마그네슘 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 부터 재결정하여 2.61g을 얻고, 모액을 20:1 헥산/에테르 용매를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 1.4g(90%)을 얻었다. 융점 56°C 내지 58°C.

원소분석:

계산치: C, 72.71; H, 6.10; N, 6.06

실측치: C, 72.51; H, 6.06; N, 5.99

#### F. 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복실레이트의 제법

건조 테트라히드로푸란 20ml중에 N-벤질-2-플루오로-5-메톡시아닐린 0.62g이 용해된 용액을 얼음조에서 식히고, 톨루엔 중에서 0.5M 비스(트리메틸실릴)아미드 칼륨 11.3 ml로 처리하였다. 30분동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 4ml에 2-카보에톡시-6-브로모시클로헥사논 (Seehan and Mumaw, JACS, 72, 2127 (1950)) 0.74g이 용해된 용액을 첨가하고, 반응을 2시간에 걸쳐서 실온까지 서서히 가온시켰다. 염화 암모늄 용액으로 반응을 급냉시키고 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 후, 염수로 세척하고 황산 마그네슘 상에 거 건조하고 농축하였다. 이 잔류물을 헥산/에테르 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 하여 N-알킬화 중간체 디에스트로머 0.796g(74%)을 얻었다. 이 혼합물을 염화 아연 0.99g을 사용하여 밤새 벤젠 20ml에서 환류하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1N HCl 25mL 및 에틸 아세테이트 25mL에 사이에 분배한 후 에틸 아세테이트로 한번 더 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 이어서 염수로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 표제 화합물 0.734g(96%)를 얻었다. ESIMS m/e 382 (M<sup>+</sup> + 1)

원소분석:

계산치: C, 72.42; H, 6.34; N, 3.67

실측치: C, 72.20; H, 6.26; N, 3.70

G. 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복사미드의 제법

에틸 9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복실레이트(0.722g)을 실시예 49, C에서와 유사하게 처리하고 디클로로메탄에서 1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.482g (72%)를 생성하였다. ESIMS m/e 353 (M<sup>+</sup> + 1)

원소분석:

계산치: C, 71.57; H, 6.01; N, 7.95

실측치: C, 71.42; H, 5.83; N, 7.75

H. [9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제법

9-벤질-5-메톡시-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카복실레이트(0.170g)을 실시예 49, D에서와 유사하게 전환시키고 디클로로메탄 중 0-1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 85mg(50%)를 얻었다. 융점 183°C 내지 185°C.

원소분석:

계산치: C, 67.31; H, 5.65; N, 6.82

실측치: C, 67.58; H, 5.48; N, 6.95

I. [9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 의 제법

[9-벤질-4-카바모일-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-5-일]옥시아세트산 메틸 에스테르 (71mg)을 실시예 50,D에서와 유사하게 가수분해시켜 표제 화합물 65mg을 얻었다. ESIMS m/e 397 (M<sup>+</sup> + 1), 395 (M<sup>+</sup> - 1) NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 13.03 (br, 1H); 7.31-7.19 (m, 3H); 6.97 (d, J=7.4, 2H); 6.95 (br, 1H); 6.70 (d, J=3.8, 1H); 6.67 (dd, J=12.4, 3.9, 1H); 6.28 (dd, J=8.5, 2.6, 1H); 5.39 (ABq, 2H); 4.64 (s, 2H); 3.92 (br, 1H); 2.71 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.76 (m, 2H).

<실시예 12>

[9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산의 제법

A. 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-클로로카바졸의 제조

9-벤질-5-메톡시-8-메틸-1,2,3,4-테트라히드로카바졸-4-카르복사미드 1.0g의 용액을 실시예 51, A와 유사하게 산화시켜 디클로로메탄/0-1% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 (0.66g/967%)를 얻었다. FEMS m/e 364(M<sup>+</sup>)

원소분석:

계산치: C, 69.14; H, 4.70; N, 7.68; Cl 9.72

실측치: C, 69.40; H, 4.64; N, 7.49; Cl 9.98

B. 5-카바모일-4-히드록시-1-클로로카바졸의 제법

디클로로메탄 40ml중의 9-벤질-5-카바모일-4-메톡시-1-클로로카바졸 0.66g이 용해된 용액을 얼음 조에서 식히고 디클로로메탄중의 1.0M 보론 트리브로마이드 용액 14ml를 적하하여 처리하였다. 반응을 2시간에 걸쳐서 서서히 실온까지 가온한 후 얼음에 부어 급냉시키고, 1N HCl 50ml를 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(3x200mL)으로 추출하고 추출물을 염수로 세척한 후, 호아산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 수성 층이 침전되었고 이어서 에틸 아세테이트로 2회 추출한 후, 염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하였다. 표제화합물 0.287g을 얻었다. 제1의 잔류물을 디클로로메탄중의 0.5% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 또다른 표제 화합물을 93mg을 얻었다. (총 수율 80%).

ESIMS m/e 259 (M<sup>+</sup>-1) NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 11.79 (s, 1H); 10.76 (s, 1H); 8.87 (br s, 1H); 8.41 (br s, 1H); 7.77 (t, J=4.6, 1H); 7.48 (d, J=4.2, 2H); 7.34 (d, J=8.5, 1H); 6.54 (d, J=8.5, 1H).

C. [5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제법

테트라히드로푸란 6ml중에 용해된 5-카바모일-4-히드록시-1-클로로카바졸 0.28g의 용액을 테트라히드로푸란 1ml중에 수소화 나트륨(광유중 60%) 0.043g이 용해된 용액에 첨가하고 실온에서 60분동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트(0.11ml)를 첨가한 후 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 20ml 포화된 염화 암모늄 용액에 붓고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 세척한 후, 염수로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조한 후 농축하였다. 잔류물을 클로로포름으로 용출한 후 2:1 클로로포름/에틸 아세테이트로 용출, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.16g(45%)를 얻었다. ESIMS m/e 333 (M<sup>+</sup>+1), 335 (M<sup>+</sup>+3), 331 (M<sup>+</sup>-1) NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 11.73 (s, 1H); 7.56 (d, J=8.1, 1H); 7.50 (br s, 1H); 7.43-7.35 (m, 2H); 7.18 (br s, 1H); 7.06 (d, J=7.8, 1H); 6.56 (d, J=8.6, 1H); 4.90 (s, 2H); 3.70 (s, 3H).

D. [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르의 제조

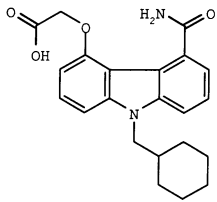
건조 디메틸포름아미드 0.8ml중에 5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르 78mg이 용해된 용액에 디메틸포름아미드 0.2ml중의 수소화 나트륨 (광유중 60%) 10mg을 첨가하고 15분동안 교반하였다. 이어서, 벤질 브로마이드(0.031ml)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 1N HCl 용액 1ml로 산성화한 다음 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 물로 3회 세척하고 염수로 세척한 다음 황산 마그네슘 상에서 건조한 후 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 디클로로메탄중 메탄올 0-2%로 용출시켜 크로마토그래피하였다. 표제 화합물 40mg이 얻어졌다. ESIMS m/e 423 (M<sup>+</sup>+1) 425 (M<sup>+</sup>+3) NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.22 (m, 7H); 7.06 (d, J=7.3, 2H); 6.51 (d, J=8.6, 1H); 6.05 (s, 2H); 5.80 (br, 2H); 4.88 (s, 2H); 3.83 (s, 3H).

E. [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산의 제조

[9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산 메틸 에스테르(15mg)을 실시예 50, D에서와 유사하게 가수분해하여 표제 화합물 14mg을 얻었다. 융점 240°C 내지 242°C. ESIMS m/e 409(M<sup>+</sup>+1), 411 (M<sup>+</sup>+3), 407 (M<sup>+</sup>-1) NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ 12.94 (br, 1H); 7.70 (br, 1H); 7.61 (d, J=8.3, 1H); 7.43 (t, J=7.8, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.28-7.19 (m, 3H); 7.13 (d, J=7.2, 1H); 6.99 (d, J=7.4, 2H); 6.63 (d, J=8.6, 1H); 6.08 (s, 2H); 4.83 (s, 2H).

<실시예 13>

[9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산의 제법



A. 9-[(시클로헥실)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

DMF 10mL중의 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(1.0g, 4.11mmol), NaI(약 10mg)의 촉매량 및  $K_2CO_3$ (1.1g, 8.22mmol)의 0°C 현탁액을 시클로헥실메틸 브로마이드(0.631ml, 4.52mmol)로 처리하였다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 0.63mL의 시클로헥실메틸브로마이드를 첨가한 후, 생성되는 혼합물을 3시간동안 60°C에서 가열하였다. 혼합물을  $H_2O$ (3mL)에 붓고 EtOAc(2X25mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을  $H_2O$ (4x50mL)로 세척하고 무수  $Na_2SO_4$ 상에서 건조한 다음 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상에서 방사 크로마토그래피 (적합한 20% 내지 40%의 EtOAc/헥산의 용출액)하여 정제하여 백색 포움인 9-[(시클로헥실)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 1.36g(4.01mmol;97%)를 얻었다. IR ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 3011, 2932, 2857, 1725, 1649, 1446, 1288 및 1120. MS (ES) m/e 340 (M+ 1), 453 (M+ AcO<sup>-</sup>). FAB HRMS m/e, Calcd for  $C_{21}H_{26}NO_3$ : 340.1913. Found: 340.1916 (M+ 1).

$C_{21}H_{25}NO_3$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 74.31; H, 7.42; N, 4.13

실측치: C, 72.65; H, 7.39; N, 4.70

B. 9-[(시클로헥실)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

20mL 중의 톨루엔 중에 용해된 9-[(시클로헥실)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (1.16g, 3.42mmol) 및 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(853mg, 3.76mmol)의 용액을 3시간동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피( $CH_2Cl_2$ )로 직접 정제하여 서서히 고화되는 황색 오일인 9-[(시클로헥실)메틸]-4-히드로시-5-카보메톡시 카바졸 259mg(0.768mmol, 22%)를 생성하였다.

$C_{21}H_{23}NO_3$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15

실측치: C, 74.95; H, 6.99; N, 4.42

C. 9-[(시클로헥실)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

THF 5mL 과 진한 수성 수산화 암모늄 20mL 의 용매중에 9-[(시클로헥실)메틸]-4-히드로시-5-카보메톡시 카바졸 (205mg, 0.608mmol)이 용해된 용액을  $NH_3$  기체의 증기로 처리하여 포화를 유지하였다. 반응용기를 캐핑하고, 혼합물을 35°C에서 교반하면서 tlc가 출발물질의 완전 연소(20시간)를 가리킬 때까지 가열하였다. THF를 증발시킨 후 수성층을 여과하였다. 녹색의 고체 침전물을 THF에 용해하고, 실리카 겔( $CH_2Cl_2$ 로 용출)상에서 방사크로마토그래피하여 분리하였

다. 생성되는 포유를 에테르로 분쇄하여 회백색 고체인 표제 화합물 138mg(70%)를 생성하였다. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 3200, 3131, 1629, 1600, 1443, 1261, 778. 'FAB HRMS m/e,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 323.1760 실측치: 323.1760 (M+ 1).

D. [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르

2mL DMF 중에 [9-[(시클로헥실)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸(60mg, 0.186mmol) 과  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (150mg; 0.460mmol)이 용해된 혼합물을 메틸 브로모아세테이트(0.023mL; 0.242mmol)으로 처리하였다. 반응을 주변 온도에서 2 시간동안 교반하였고, EtOAc 및  $\text{H}_2\text{O}$  (각각 10ml)로 희석하였다. 수층을 고체 NaCl로 포화하고 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$  (2X25mL)로 세척하였고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조한 후, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피(적합한 EtOAc/헥산 0% 내지 90%로 용출)로 정제하고,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 로 적정하여 회백색의 고체로서 표제 화합물 45mg(0.114mmol; 61%)를 생성하였다. MS (ES) m/e 395 (M+ 1), 378 (M+ H-NH<sub>3</sub>), 453 (M+ AcO<sup>-</sup>).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 69.08; H, 6.71; N, 7.01

실측치: C, 69.13; H, 6.71; N, 7.09

E. [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산

THF 0.3mL 와 메탄올 0.1mL 의 용매중에 [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르 (20mg, 0.051mmol)이 용해된 슬러리를 1N 수용성 LiOH 0.1mL (0.1mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응을 0.2N HCl로 산성화하고 유기층을 진공에서 제거하였다. 백색 침전물을 수성 층으로부터 여과하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 행구어 냄으로써 백색 분말인 표제의 산 16mg (0.042mmol; 83%)를 생성하였다. MS (ES) m/e 381 (M+ 1), 364 (M+ H-NH<sub>3</sub>), 379 (M-1).

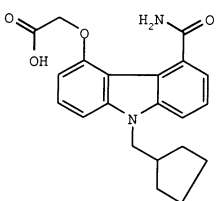
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석 :

계산치: C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36

실측치: C, 69.34; H, 6.35; N, 7.29

<실시예 14>

[9-[(시클로헥틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산의 제법



A. 9-[(시클로헥틸)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온

DMF 6mL중의 5-카보메톡시-1,2-디히드로-9H-카바졸-4(3H)-온(820g, 3.37mmol), NaI(약 10mg)의 촉매량 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (930mg, 6.74mmol)의 현탁액을 시클로헥틸메틸 클로라이드(JOC, 1964, 29, 421-423; 400mg, 3.37mmol)로 처리하였다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 800mg의 시클로헥틸메틸 클로라이드 및 NaI 1g을 첨가한 후, 생성되는 혼합물

을 80°C에서 밤새 가열하였다. 시클로펜틸메틸 클로라이드 800mg 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.2g을 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 80°C에서 24시간동안 가열하였다. 시클로펜틸메틸 클로라이드를 1.6g 더 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O(30mL)에 붓고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상에서 방사 크로마토그래피(적합한 10% 내지 40%의 EtOAc/헥산의 용출액)로 정제하여 갈색 포움인 9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 775mg(2.38mmol; 71%)를 얻었다. MS (ES) m/e 326 (M+ 1), 384 (M+ AcO<sup>-</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 원소분석 :

계산치: C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30

실측치: C, 74.12; H, 7.21; N, 4.45

B. 9-[(시클로펜틸)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸

20mL 톨루엔 중에 9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카보메톡시-1,2-디히드로카바졸-4(3H)-온 (730mg, 2.24mmol)과 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(560mg, 2.47mmol)이 용해된 용액을 3시간동안 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출)로 직접 정제하여 서서히 고화되는 황색 오일인 9-[(시클로펜틸)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 140mg(0.433mmol, 19%)를 생성하였다. MS (ES) m/e 324 (M+ 1), 322 (M-1)

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> 0.3 H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석 :

계산치: C, 73.06; H, 6.62; N, 4.26

실측치: C, 73.19; H, 6.44; N, 4.40

C. 9-[(시클로펜틸)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸

THF 3mL 과 진한 수성 수산화 암모늄 20mL 의 용매중에 9-[(시클로펜틸)메틸]-4-히드록시-5-카보메톡시 카바졸 (110mg, 0.34mmol)이 용해된 용액을 NH<sub>3</sub> 기체의 증기로 처리하여 포화를 유지하였다. 반응용기를 캐핑하고, 혼합물을 35°C에서 교반하면서 tlc가 출발물질의 완전 연소(20시간)를 가리킬 때까지 가열하였다. THF를 증발시킨 후 수층을 여과하였다. 생성되는 포움을 에테르로 분쇄하여 초록빛이 도는 백색 고체인 표제 화합물 50mg(0.162; 48%)를 생성하였다.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3416, 3199, 3126, 1630, 1599. 1442, 1262, 778. <sup>1</sup>FAB HRMS m/e, Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

309.1603. 실측치: 309.1607 (M+ 1).

D. [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르

2mL DMF 중에 [9-[(시클로펜틸)메틸]-4-히드록시-5-카바모일 카바졸(45mg, 0.146mmol)과 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(120mg; 0.365mmol)이 용해된 혼합물을 메틸 브로모아세테이트(0.018mL; 0.19mmol)로 처리하였다. 반응을 주변 온도에서 2시간동안 교반한 후, EtOAc 및 H<sub>2</sub>O(각각 10ml)로 희석하였다. 수성층을 고체 NaCl로 포화하고 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 H<sub>2</sub>O(2X25mL)로 세척하였고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 후, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피(적합한 EtOAc/헥산 0% 내지 100%로 용출)로 정제하고, Et<sub>2</sub>O/EtOAc로 적정하여 황갈색의 고체로서 표제 화합물 26mg(0.0683mmol; 47%)를 생성하였다. MS (ES) m/e 381 (M+ 1), 364 (M+ H-NH<sub>3</sub>), 439 (M+ AcO<sup>-</sup>).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 0.1H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석 :

계산치: C, 69.13; H, 6.38; N, 7.33

실측치: C, 68.99; H, 6.39; N, 7.41

E. [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산

THF 0.3mL 와 메탄올 0.1mL 중에 용해된 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산, 메틸 에스테르 (20mg, 0.065mmol) 의 슬러리를 1N 수용성 LiOH 0.1mL (0.1mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응을 0.2N HCl로 산성화하고 유기층을 진공에서 제거하였다. 백색 침전물을 수성 층으로부터 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 헹구어냄으로써 백색 분말인 표제의 산 15mg (0.0409mmol; 63%)를 생성하였다. MS (ES) m/e 367 (M+ 1), 350 (M+H-NH<sub>3</sub>), 365 (M-1).

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.3H<sub>2</sub>O에 대한 원소분석 :

계산치: C, 67.84; H, 6.13; N, 7.53

실측치: C, 67.73; H, 5.97; N, 7.70

본문에서 기술된 화합물은 아라키돈산에 대한 길항제로서 작용하거나 또는 5-리포옥시게나아제, 시클로옥시게나아제등과 같은 아라키돈산 케스케이드에서의 기타 후술하는 활성제 아라키돈산으로 작용함으로써가 아니라 주로 인간의 sPLA<sub>2</sub>를 직접적으로 억제하여 유리한 치료학적 효과를 달성하는 것으로 여겨진다.

sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 췌장의 방출을 억제하는 본 발명의 방법은 [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 또는 그들의 제약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물을 치료학적으로 유효량 인간의 sPLA<sub>2</sub>에 접촉시키는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물은 패혈증성 쇼크, 성인 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 외상, 기관지 천식, 알레르기성 비염 및 류머티스성 관절염의 병리적 영향을 경감시키기 위한 포유류 (예, 인간) 치료 방법에 사용할 수 있다. 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물을 포유류에 유효량 투여하는 것을 포함한다. "치료학적으로 유효"량은 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출을 억제하기에 충분하며, 그에 따라 아라키돈산 케스케이드 및 그의 유동한 생성물을 억제 및 방지하기에 충분한 양이다. sPLA<sub>2</sub> 억제에 요구되는 본 발명의 화합물의 치료학적 양은 신체 유동액의 표본을 취하여 통상적인 방법으로 sPLA<sub>2</sub> 함량을 분석함으로써 용이하게 결정할 수 있다.

본문을 통하여 치료되는 인간 또는 동물은 "포유류"로 기술되며, 가장 바람직한 대상은 인간이라는 것을 이해할 것이다. 그러나 인간이외의 동물의 중추 신경계에 대한 부작용의 연구는 단지 이제 시작되고 있을 뿐이며, 이러한 치료의 몇몇 예들이 이제 사용되고 있다는 점을 주목해야 할 것이다. 따라서, 인간 이외의 동물에서의 본 화합물의 용도를 의도하고 있다. 기타 동물에 대한 투여범위는 이간에 투여되는 투여량과 반드시 매우 상이하며 따라서, 기술된 투여범위는 다시 계산되어진다. 예를 들면, 강아지는 일반적인 인간의 크기의 1/10<sup>th</sup>뿐 일 수 있으며, 그러므로 보다 적은 투여량으로 사용하는 것이 필요할 것이다. 인간이외의 특정 동물에 대한 유효량의 결정은 인간의 경우에 있어서의 후술하는 바와 동일하게 수행되며, 수의사들은 그러한 결정에 매우 익숙하다.

앞서 주목한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 아라키돈산과 같은 sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 지방산의 방출 억제에 유용하다. 용어 "억제"는 본 발명의 화합물에 의한 sPLA<sub>2</sub> 초기 지방산의 방출시의 방지 또는 치료학적으로 현저한 감소를 의미한다. "치료학적으로 허용가능한"은 담체, 희석제 또는 부형제가 기타 제제 성분과 상용되며 그들의 복용자에게 유독하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

일반적으로, 본 발명의 화합물들은 심각한 부작용을 일으키지 않으면서 효과적인 결과를 제공할 수 있는 투여량으로 투여되는 것이 가장 바람직하며, 이는 단위 투여되거나, 또한 필요하다면, 하루종일 적절한 회수로 여러번에 걸쳐서 나누어 투여될 수 있다.

치료적 또는 예방 효과를 얻기 위하여 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정 투여량은 물론 예를 들면, 투여경로, 환자 개인의 연령, 체중 및 반응, 치료대상의 증상 및 환자의 증세의 심각성을 포함하는, 상황을 둘러싼 특정한 환경에 따라 결정될 것이다. 통상적인 일일 투여량은 비독성 투여량 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg(본 발명의 활성 화합물/체중)이다.

바람직하게는 제약학적 조성물은 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는 그 캡슐 또는 정제, 또는 이들의 적절한 수가 될 수 있다. 활성 성분의 양은 관련된 특정 치료에 따라 약 0.1 내지 1000 밀리g에서 변화 또는 조정될 수 있다. 환자의 연령 및 질병에 따라 상이하게 투여량을 일정하게 변화시키는 것이 필요할 수 있다는 것을 인식할 수 있다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라 상이할 것이다.

바람직한 약학적 조성물은 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는 캡슐 또는 정제 자체이거나, 적절한 수의 이들 중 임의의 형태이다. 일 단위 투여량의 조성물 내의 활성 성분의 양은 관련되는 특정 치료에 따라 약 0.1 내지 약 1000mg 정도에서 변하거나 조절될 수 있다. 환자의 나이 및 질환에 따른 투여량의 통상적인 변화가 필요할 수도 있음을 이해하여야 할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라라도 변한다.

"만성" 질환은 서서히 진행되며 오랫동안 지속되어 악화되는 질병을 의미한다. 그러한 질환은 질환이 계속되는 중에 진단하고 이를 지속하는 경우 치료된다. "급성" 질환은 단시간에 악화되었다가 이후 차도가 있는 것이다. 급성의 경우, 화합물은 징후의 발생시에 투여되며, 징후가 사라지면 투여를 중단한다.

췌장염, 외상으로 인한 쇼크, 기관지 천식, 알레르기성 비염 및 류머티스성 관절염은 급성 또는 만성으로 일어날 수 있다. 따라서, 이들 질환들의 치료는 급성 및 만성 형태 모두를 고려한다. 한편 패혈증성 쇼크 및 성인 호흡 곤란 증후군은 진단 시 치료하여야 하는 급성 질환이다.

화합물은 경구, 분무식, 관장, 경피(經皮), 피하, 정맥, 근육내 및 비내 투여를 비롯한 각종 경로에 의해 투여할 수 있다.

본 발명의 제약학적 조성물은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물과 제약학적으로 허용가능한 이들의 담체 또는 희석제를 배합(예; 혼합)함으로써 제조할 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물은 널리 공지되고 용이하게 입수가 가능한 성분을 사용하여 공지된 방법으로 제조한다.

본 발명의 조성물 제조시, 활성 성분은 보통 캡슐, 사체(sachet), 종이 또는 다른 용기의 형태인 담체와 혼합되거나, 담체에 의해 희석되거나, 담체 내에 둘러싸인다. 담체가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 부형제로 작용하는 고형, 반고형의 물질이거나, 또는 예를 들어 활성 화합물 10 중량% 이하 함유하는 정제, 알약, 분말, 함당정제(含糖錠劑), 엘릭시르(elixirs), 현탁액, 유상액, 용액, 시럽, 분무(고형 또는 액상 매체의), 또는 연고의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물은 투여전에 제형화되는 것이 바람직하다.

본 발명의 제약학적 조성물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 담체를 사용할 수 있다. 이러한 제형에서는, 담체는 고형, 액상, 또는 고형과 액상의 혼합물일 수 있다. 고형의 제형으로는 분말, 정제 및 캡슐이 있다. 고형 담체는 품미제, 율활제, 용해제, 현탁제, 결합제, 정제 분쇄제 및 캡슐화 물질로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

경구 투여용 정제는 옥수수, 전분, 또는 아르기닌산과 같은 분쇄제 및/또는 예를 들어, 젤라틴 또는 아라비아 고무와 같은 결합제와 함께, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘과 같은 적절한 부형제 및 마그네슘 스테아르산, 스테아르산, 또는 탈크와 같은 율활제를 포함할 수 있다.

분말에서는, 담체는 미세하게 분쇄된 활성성분과 혼합된 미세하게 분쇄된 고형물이다. 정제에서는, 활성 성분은 필요한 결합력을 가지고 있는 담체와 적절한 비율로 혼합되어 필요한 형태와 크기로 성형된다. 분말과 정제는 본 발명의 신규한 화합물인 활성성분을 약 1 내지 약 99 중량% 포함하는 것이 바람직하다. 적절한 고형 담체는, 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크(talc), 설탕 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 저융점 왁스 및 코코넛 버터이다.

살균액 형태의 제제는 현탁액, 유화액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다.

활성성분은 살균수, 살균 유기 용매 또는 이들 둘의 혼합물과 같은, 제약학적으로 허용가능한 담체내에서 용해 또는 현탁될 수 있다. 활성성분은 종종 예를 들면 수성 프로필렌 글리콜과 같은 적합한 유기용매중에서 용해될 수 있다. 기타 조성물들은 수성 전분 또는 나트륨 카보메틸 셀룰로오스 용액 또는 적합한 오일에서 미분된 활성성분을 분산시켜 만들 수 있다.

후술하는 제약학적 조성물 1 내지 8은 어느 경우에도 예시일 뿐, 본 발명의 범위를 한정하려는 것은 아니다. "활성 성분"은 화학식(I)의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 일컫는다.

<제형 1>

이하의 성분들을 사용하여 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다.

<표 1>

	정량(mg/캡슐)
실시에 1의 화합물	250
건조 전분	200
스테아르산 마그네슘	10
총계	460mg

<제형 2>

이하의 성분들을 사용하여 정제를 제조한다.

<표 2>

	정량(mg/캡슐)
실시에 2의 화합물	250
미세 결정형의 전분	400
증기형태의 실리콘 디옥사이드	10
스테아르산	5
총계	665mg

성분들을 혼합 압축하여 중량이 각각 665mg인 정제를 형성한다.

<제형 3>

이하의 성분들을 사용하여 분무형 용액을 제조한다.

<표 3>

	중량
실시에 3의 화합물	0.25
에탄올	25.75
추진제 22(클로로디플루오로메탄)	74.00
총계	100.00

활성 화합물을 에탄올과 혼합하고 혼합물을 추진제 22의 일부에 첨가하고, -30℃로 냉각한 후 충전기에 옮긴다. 이어서 필요량을 스테인레스 용기에 넣고 나머지 추진제로 희석시킨다. 이어서, 밸브 단위를 용기에 넣는다.

<제형 4>

활성 성분을 각각 60mg씩 함유하는 정제를 다음과 같이 제조한다.

<표 4>

실시예4의 화합물	60mg
전분	45mg
미세결정형 셀룰로오스	35mg
폴리비닐피롤리돈 (10% 수용액)	4mg
나트륨 카르복실메틸 전분	4.5mg
스테아르산 마그네슘	0.5mg
타르크	1mg
총계	150mg

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 45번 메쉬 미국 체(No. 45 mesh U.S. sieve)에 통과시키고 잘 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 수용액을 결과 분말과 혼합하고, 이어서 혼합물을 14번 메쉬 체에 통과시킨다. 이렇게 제조된 과립을 50℃에서 건조시키고, 18번 메쉬에 통과시킨다. 이어서, 60번 체에 통과시킨 나트륨 카르복시메틸 전분, 스테아르산마그네슘 및 탈크를 과립에 첨가시키고, 혼합후, 정제 기계상에서 압착하여 각 중량이 150mg인 정제를 제조한다.

<제형 5>

활성 성분을 각각 80mg씩 함유하는 캡슐을 다음과 같이 제조한다.

<표 5>

실시예5의 화합물	80mg
전분	59mg
미세결정형 셀룰로오스	59mg
스테아르산마그네슘	2mg
총계	200mg

활성 성분, 셀룰로오스, 전분 및 스테아르산 마그네슘을 혼합하고, 45번 메쉬 체를 통과시키고 경질의 젤라틴 캡슐에 200mg의 양으로 충전한다.

<제형 6>

활성 성분을 각각 225mg씩 함유하는 현탁액을 다음과 같이 제조한다.

<표 6>

실시예6의 화합물	225mg
포화 지방산 글리세리드	2,000mg
총계	2,225mg

활성 성분을 60번 메쉬 체에 통과시키고 최소한으로 필요한 열을 사용하여 미리 용융시킨 포화 지방산 글리세리드에 형탁시킨다. 이어서 혼합물을 공칭 용량이 2g인 좌약 성형틀에 붓고 냉각시킨다.

<제형 7>

5ml 투여량 당 활성 성분을 50mg씩 각각 함유하는 현탁액을 다음과 같이 제조한다.

<표 7>

실시예7의 화합물	50mg
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스	50mg
시럽	1.25ml

벤조산 용액	0.10ml
향신료	q.v.
착색제	q.v.
총 순수	5ml

활성 성분을 45번 메쉬에 통과시키고, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 시럽과 혼합시켜 잘 이겨진 페이스트를 형성한다. 벤조산, 향신료 및 착색제를 물 일부로 희석시킨 후 교반하면서 첨가한다. 이어서 충분한 물을 첨가하여 필요 체적을 형성한다.

<제형 8>

정맥 투여용 제형을 다음과 같이 제조한다.

<표 8>

실시에8의 화합물	100mg
등장 식염수	1,000ml

상기 성분의 용액을 일반적으로 분당 1ml의 속도로 환자에게 정맥 투여한다.

**분석 실험**

**분석 실시예 1**

제조합 사람 포스포리파아제 A<sub>2</sub>의 억제제를 확인 및 평가하기 위해 하기의 색소생성 분석 방법을 이용하였다. 96웰 마이크로적정 플레이트를 이용하여 많은 부피를 스크린 하기 위해 본 원에 기재된 분석법을 조정하였다. 이 분석 방법에 대한 개괄적 설명은 본원에 참고로 채택된 문헌 ["Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A2 on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader", by Laure J. Reynolds, Lori L. Hughes, and Edward A Dennis, Analytical Biochemistry, 204, pp. 190-197, 1992]에서 찾아 볼 수 있다.

**시약:**

**반응 완충제**

CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.47 g/L)

KCl (7.455 g/L)

소 혈청 알부민 (지방산 무함유) (1 g/L) (시그마 (Sigma) A-7030, 미국 미조리주 세인트루이스 소재 Sigma Chemical Co. 제품)

트리스(TRIS) HCl (3.94 g/L)

pH 7.5 (NaOH로 조절)

**효소 완충제**

0.05 NaOAc·2H<sub>2</sub>O, pH 4.5

0.2 NaCl 아세트산으로 pH를 4.5로 조절

DTNB - 5,5'-디티오비스-2-니트로벤조산

라세미성 디헵타노일 티오 - PC

라세미성 1,2-비스(헵타노일티오)-1,2-디데옥시-sn-글리세로-3-포스포릴콜린

트리톤(Triton) X-100 (상표명)을 10  $\mu\text{M}$ 이 되도록 반응 완충제 중 6.249 mg/ml로 제조하였다.

트리톤 X-100 (상표명)은 Pierce Chemical Company (미국 61101 일리노이주 락포드 엔.메리디안 로드 3747 소재)사에서 시판되는 폴리옥시 에틸렌 비이온 세제이다.

### 반응 혼합물

클로로포름 중에 100 mg/ml의 농도로 공급된 라세미성 디헵타노일 티오 PC 일정 부피를 건조시키고 10 밀리몰 트리톤 (Triton) X-100 (상표명) 비이온 세제 수용액 중에 다시 용해시켰다. 반응 완충제에 이어서 DTNB를 그 용액에 첨가하여 반응 혼합물을 얻었다.

이렇게 얻은 반응 혼합물은 pH 7.5의 완충 수용액 중 1 mM 디헵타노일 티오-PC 기질, 0.29 mM 트리톤 X-100 (상표명) 세제, 및 0.12 mM DTNB를 함유한다.

### 분석 절차

1. 반응 혼합물 0.2 ml을 웰 모두에 첨가하고,
2. 시험 화합물 (또는 블랭크 용매) 10  $\mu\text{l}$ 를 적절한 웰에 첨가하고 20초 동안 혼합하고,
3. sPLA<sub>2</sub> (10 마이크로리터) 50 나노g을 적절한 웰에 첨가하고,
4. 플레이트를 40 °C에서 30 분 동안 반응시키고,
5. 자동 플레이트 판독기를 이용하여 405 나노미터에서 웰의 흡수도를 판독한다.

모든 화합물을 3회 반복하여 시험하였다. 통상적으로, 화합물을 5 mg/ml의 최종 농도로 시험하였다. 405 나노미터에서 측정했을 때 화합물이 억제되지 않은 대조구 반응물에 비해 40% 이상의 억제를 보이면 활성인 것으로 여겼다. 405 나노미터에서의 색 발현이 충분하지 않으면 억제되었다는 것을 입증하는 것이다. 처음에 활성인 것으로 밝혀진 화합물을 그 활성도를 확증하기 위해 재분석하여, 충분히 활성적이라면 IC<sub>50</sub> 값을 측정하였다. 통상적으로, IC<sub>50</sub> 값 (하기 표 1 참조)은 반응물의 최종 농도가 45  $\mu\text{g}/\text{mL}$  내지 0.35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 되도록 시험 화합물을 연속으로 2 배 희석하여 측정하였다. 보다 강력한 억제제는 상당히 더 많은 희석을 필요로 하였다. 모든 경우에서, 비억제된 대조구 반응물과 비교한 억제제 함유 효소 반응물에 의해 초래되는 405 나노미터에서 측정된 %억제율을 결정하였다. 각각의 시료를 3 회 적정하여 그 결과 얻은 값을 플로팅하여 평균값을 구하고 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다. 10-90% 억제율 범위에서 억제값에 대한 로그 농도를 플로팅하여 IC<sub>50</sub> 을 측정하였다.

본 발명 화합물 (실시예 1-19)을 분석 실시예 1로 시험한 결과 100  $\mu\text{M}$  이하의 농도에서 효과적인 것으로 밝혀졌다.

### 분석 실시예 2

#### 방법

숫컷 하틀레이(Hartley) 계통 기니아 피그 (guinea pig) (500-700 g)를 경부 탈구하여 희생시키고, 심장 및 폐를 무손상인 채로 제거하여 폭기 (95% O<sub>2</sub>:5% CO<sub>2</sub>)시킨 크랩스 (Krebs) 완충제에 두었다. 무손상 하부 폐엽 (lung lobe)의 바깥쪽 끝에 대해 평행하게 절단된 실질 (parenchymal) 세그먼트 (8x4x25 mm)로부터 척추 흉막 대 (Dorsal pleural strip) (4x1x25 mm)를 절개하였다. 단일 조직 시료를 나타내는 단일 엽으로부터 얻은 2개의 서로 인접한 흉막 대를 어느 한 쪽 끝을 묶어 각각을 금속 지지 막대기에 부착시켰다. 막대 한 쪽을 그래스 힘-전위 변환기(Grass force-displacement

transducer) 모델 FTO3C (미국 매시추세츠주 퀸시 소재, Grass Medical Instruments Co., 제품)에 부착시켰다. 등장성 장력의 변화가 모니터 및 열 기록계 (미국 펜실바니아주 델버른 소재, Modular Instruments 제품) 상에 표시되었다. 모든 조직을 37 °C로 유지된 10 ml 차켓 조직조에 두었다. 변성된 크랩스 용액(밀리몰) (조성: NaCl, 118.2; KCl, 4.6;  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 2.5;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1.2;  $\text{NaHCO}_3$ , 24.8;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1.0; 및 텍스트로스, 10.0)을 함유하는 조직조를 계속 폭기시켰다. 폐의 반대쪽 엽으로부터의 흉막 대를 쌍(paired) 실험에 사용하였다. 장력/반응 곡선으로부터 얻은 사전 데이터에서는 800 mg의 휴지 장력이 최적인 것으로 나타났었다. 조 중의 유체가 주기적으로 변하기 때문에 조직을 45 분 동안 평형화하였다.

### 누적 농도-반응 곡선

시험 조직의 생육력을 시험하기 위해 먼저 조직을 시험 조직의 생육력을 시험하기 위해 KCl (40 mM)로 3 회 자극하여 일관된 반응을 얻었다. KCl에 대한 최대 반응을 기록한 후, 조직을 세척하고 기준선으로 회복한 후 그다음 자극을 하였다. 조직 조 중의 작용제 농도 (sPLA<sub>2</sub>)를 log10 증분의 1/2까지 증가시킴으로써 누적 농도-반응 곡선을 흉막 대로부터 얻되, 상기 농도는 조직에 가까운 농도로 유지시켰다 (상기 참고 문헌 1). 상기 농도에 의해 유도된 흉막의 수축 후 작용제 농도를 증가시켰다. 농도-반응 곡선을 조직 각각으로부터 얻었다. 서로 다른 동물로부터 얻은 변이성을 최소화하기 위해, 수축 반응을 최종 KCl 자극으로 얻은 최대 반응 곡선의 백분율로 표시하였다. sPLA<sub>2</sub>의 수축 효과에 미치는 여러 약물의 영향을 연구하는 경우에는 화합물 및 그 각각의 부형제를 sPLA<sub>2</sub> 농도-반응 곡선을 시작하기 30 분 전에 조직에 첨가하였다.

### 통계학적 분석

상기한 실험으로부터 얻은 데이터를 합하여 최대 KCl 반응의 백분율 (평균 ± S.E.)로 제시하였다. 농도 반응 곡선에서 약물로 유도된 우향 이동을 평가하기 위해 문헌 [Waud (1976), Equation 26, p.163 (참고 문헌 2)]에 기재된 것과 유사한 통계학적 비선형 모델링 방법을 이용하여 동시에 곡선을 분석하였다. 이 모델에는 4 개의 매개변수가 있다. 즉, 각각의 곡선과 동일한 것으로 추측되는 최대 조직 반응, 대조구 곡선에 대한 ED<sub>50</sub>, 곡선의 경사도 및 pA<sub>2</sub>, 동일한 반응을 얻기 위해 작용제를 2 배로 증가시키는데 요구되는 길항제의 농도이다. 문헌 [Waud (1976), Equation 26, p.163 (Ref. 2)]에 기재된 것과 유사한 통계학적 비선형 모델링 방법을 이용하여 측정된 결과 쉐일드 (Schild) 경사도는 1이었다. 쉐일드 경사도가 1이라는 것은 그 모델이 경쟁적 길항제로 추측한 것과 일치함을 가리키므로, pA<sub>2</sub>는 억제제의 분해 상수인 결합기 K<sub>B</sub>로 설명될 수 있다.

최대 반응의 약물 유도 억제를 평가하기 위해, sPLA<sub>2</sub> 반응 (10 µg/ml)을 약물 함유 및 무함유 하에서 측정하고, 억제 백분율을 각 쌍의 조직에 대해 계산하였다. 억제 활성도의 대표적인 예를 하기 표 2에 나타냈다.

참고 문헌 1 - Van J.M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143: 293-330, 1963.

참고 문헌 2 - Waud, D.: Analysis of dose-response relationships. in Advances in General and Cellular Pharmacology eds Narahashi, Bianchi 1:145-178, 1976.

본 발명의 화합물 (실시예 1-19)를 분석 실시예 2로 시험한 결과 20 µM 이하의 농도에서 효과적인 것으로 밝혀졌다.

### 분석 실시예 3

#### sPLA<sub>2</sub> 유전자 이식 쥐 분석

#### 재료 & 방법

이 연구에 사용된 쥐는 생후 6-8 개월의 성숙한 쥐이며, ZnSO<sub>4</sub>로 자극된 반접합주 2608<sup>a</sup> 유전자 이식 쥐였다 (폭스 (Fox) 등의 1996년 문헌 참조). 이 계통으로부터 얻은 유전자 이식 쥐는 간 및 다른 조직에 사람 sPLA<sub>2</sub>를 발현하며, 통상

적으로 ZnSO<sub>4</sub>로 최대 자극하는 경우 약 173 ± 10 ng/ml로 순환하는 사람 sPLA<sub>2</sub>의 수준이 달성된다 (폭스 등의 1996년 문헌 참조). 쥐를 일정한 습도 및 온도 하에 수용시키고 음식 및 물을 임의로 공급하였다. 동물실의 조명을 12 시간 밝음/어두움의 주기로 유지하고, 모든 실험을 이른 아침 낮 주기 동안 하루의 낮과 동일한 시간으로 수행하였다.

정맥 내 시험을 하기 위해, 화합물 또는 부형제를 IV 거환으로 꼬리 정맥으로 0.15 ml을 투여하였다. 부형제는 H<sub>2</sub>O 중 1-5% 디메틸설폭시드, 1-5% 에탄올과 10-30% 폴리에틸렌 글리콜 300으로 이루어졌다. 이들 성분의 농도를 화합물의 수용성에 따라 조절하였다. 약물 또는 부형제를 투여하기 전과, 그로부터 30 분 후, 2 및 4 시간 후에 안와후방(眼窩後房)으로 쥐를 방혈시켰다. 3 mM 나트륨 데옥시콜레이트 및 1 mM 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린을 사용하여 변형된 포스파티딜콜린/데옥시콜린 혼합 미셀 분석 (폭스 등의 1996년 문헌과 샬리히 (Schadlich) 등의 1987 문헌 참조)을 이용하여 혈청 중의 PLA<sub>2</sub> 촉매 활성을 분석하였다.

경구 시험을 위해, 화합물을 H<sub>2</sub>O 중 1-5% 에탄올/10-30% 폴리에틸렌 글리콜 300에 용해시키거나, H<sub>2</sub>O 중 5% 텍스트로스에 현탁시키고 경구 위관 영양법으로 투여하였다. 혈청을 안와후방 혈액으로부터 제조하여 상기와 같이 PLA<sub>2</sub> 촉매 활성에 대해 분석하였다.

### 참고 문헌

Fox, N., M. Song, J. Schrementi, J.D. Sharp, D.L.

White, D.W.Snyder, L.W. Hartkey, DG. Carlson, N.J.

Bach, R.D. Dillard, S.E. Draheim, J.L. Bobbitt, L.

Fisher and E.D. Mihelich. 1996.

Eur. J. Pharmacol. 308:195.

Schadlich, H.R., M. Buchler, and H.G. Beger, 1987, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 25, 505.

본 발명의 화합물을 분석 실시예 3으로 시험한 결과 효과적인 것으로 밝혀졌다.

본 발명이 임의의 특정한 실시양태에 의해 상기와 같이 예시되었지만, 특정 실시예가 첨부된 청구항에 기재된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하지는 않는 것으로 이해된다.

### 발명의 효과

본문에서 기술된 화합물은 아라키돈산에 대한 길항제로서 작용하거나 또는 5-리포옥시게나아제, 시클로옥시게나아제등과 같은 아라키돈산 캐스케이드에서의 기타 후술하는 활성제 아라키돈산으로 작용함으로써가 아니라 주로 인간의 sPLA<sub>2</sub>를 직접적으로 억제하여 유리한 치료학적 효과를 달성하는 것으로 여겨진다.

sPLA<sub>2</sub>가 매개하는 젯산의 방출을 억제하는 본 발명의 방법은 [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨 염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 또는 그들의 제약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물을 치료학적으로 유효량 인간의 sPLA<sub>2</sub>에 접촉시키는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물은 패혈증성 쇼크, 성인 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 외상, 기관지 천식, 알레르기성 비염 및 류머티스성 관절염의 병리적 영향을 경감시키기 위한 포유류 (예, 인간) 치료 방법에 사용할 수 있다. 상기 방법은 화학식 (1)의 화합물을 포유류에 유효량 투여하는 것을 포함한다.

본문을 통하여 치료되는 인간 또는 동물은 "포유류"로 가장 바람직한 대상은 인간이지만, 인간 이외의 동물에서의 본 화합물의 용도를 의도하고 있다.

앞서 주목한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 아라키돈산과 같은 sPLA<sub>2</sub> 가 매개하는 지방산의 방출 억제에 유용하다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

삭제

#### 청구항 2.

삭제

#### 청구항 3.

삭제

#### 청구항 4.

삭제

#### 청구항 5.

삭제

#### 청구항 6.

삭제

#### 청구항 7.

삭제

#### 청구항 8.

삭제

#### 청구항 9.

삭제

#### 청구항 10.

삭제

#### 청구항 11.

삭제

#### 청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

[9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 및 [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25.

제24항에 있어서, {9-[(페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 26.**

제24항에 있어서, [9-벤질-5-카바모일-1-플루오로카바졸-4-일]옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 27.**

제24항에 있어서, {9-[(3-플루오로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 28.**

제24항에 있어서, {9-[(3-클로로페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 29.**

제24항에 있어서, {9-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 30.**

제24항에 있어서, {9-[(2-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 31.**

제24항에 있어서, {9-[(3-메틸페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 32.**

제24항에 있어서, {9-[(3-트리플루오로메톡시페닐)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일}옥시아세트산 나트륨염 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 33.**

제24항에 있어서, [9-벤질-5-카바모일-1-클로로카바졸-4-일]옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 34.**

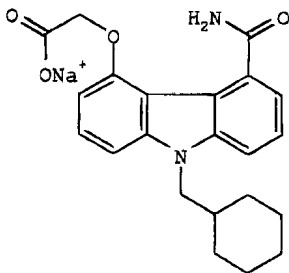
제24항에 있어서, [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 35.**

제24항에 있어서, [9-[(시클로펜틸)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염.

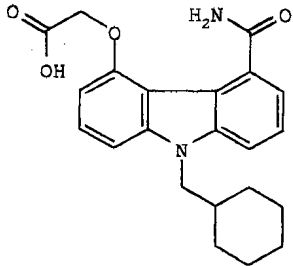
**청구항 36.**

하기 화학식의 [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 나트륨염 화합물.



**청구항 37.**

하기 화학식의 [9-[(시클로헥실)메틸]-5-카바모일카바졸-4-일]옥시아세트산 화합물.



**청구항 38.**

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 모르폴리노에틸 또는 디에틸글리콜아미드 에스테르 프로드러그인 화합물.

**청구항 39.**

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염이 나트륨염인 화합물.

**청구항 40.**

삭제

청구항 41.  
삭제

청구항 42.  
삭제

청구항 43.  
삭제

청구항 44.  
삭제

청구항 45.  
삭제