

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 491/052
C07D 209/88

(11) 공개번호 특2000-0029545
(43) 공개일자 2000년05월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000603	(87) 국제공개번호	WO 1998/04527
(22) 출원일자	1999년01월25일	(87) 국제공개일자	1998년02월05일
번역문제출일자	1999년01월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/12782		
(86) 국제출원출원일자	1997년07월22일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지아 시에라리온 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 유고슬라비아 가나 짐바브웨 몽고		
(30) 우선권 주장	8/687,849 1996년07월26일 미국(US)		
(71) 출원인	아메리칸 홈 푸로덕츠 코퍼레이션 이곤 이 버그		
(72) 발명자	미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874) 크레프트3세안토니프랭크 미국펜실베이니아주19047랑홈발리코트43 커필드크레이그유젠 미국뉴저지주08550프린세톤정크션크랜버리로오드28 페일리아메데오아투로 미국뉴저지주08550프린세톤정크션랜딩레인14 카기아노토마스조셉 미국펜실베이니아주19067모리스빌스톡햄애비뉴350 그린필드알렉산더알렉세이 미국뉴저지주08550프린세톤정크션해리스로오드122 쿠브락데니스마이클 미국펜실베이니아주19134필라델피아걸스트리트3231		
(74) 대리인	이병호		

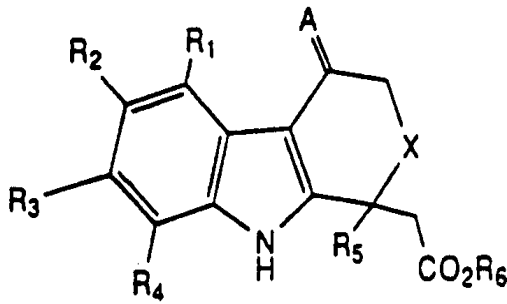
심사청구 : 없음

(54) C O X-2 에대한피라노인돌및카바졸역제제

요약

본 발명은 관절염 질환, 결장직장암 및 알츠하이머병 치료에 유용한 다음 화학식 I 의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 알칸아미도, 또는 알칸설폰아미도이고,

R_5 는 수소, 알킬, 알케닐, 알콕시알킬 또는 알킬사이클로알킬이며,

R_6 은 수소, 알킬 또는 알케닐이고,

X는 산소 또는 탄소이며,

A는 산소 또는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.

색인어

COX-2, 피라노인돌, 카바졸, 관절염, 결장직장암, 알츠하이머병

명세서

기술분야

본 발명은 소염제 및 항암제 분야에 관한 것이며, 특히 염증 및 염증 관련 질환, 예를 들면, 관절염 치료 용 및 결장직장암 치료용 화합물, 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

프로스타글란딘이 몇몇 만성적 사람 질환의 병리생리학에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 이들은 류마티스성 관절염 및 골 관절염과 같은 관절염 질환에 있어서 통증, 부종 및 혈관 침투능의 매개 인자로서 영향을 미친다[참조: Lewis and Kreft, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 17, 607-663(1995)]. 또한, 프로스타글란딘은 결장직장암의 병리생리학에 영향을 미치는 것으로 여겨졌다[참조: Marcus, New Eng. J. Med., 333, 656-657(1995)]. 따라서, 프로스타글란딘 합성을 억제시키는 제제가 이들 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

선행 기술에서는 프로스타글란딘의 생합성이 프로스타글란딘 H_2 를 제공하기 위해 아라키돈산에 대한 단일 사이클로옥시게나제 효소의 작용에 기인된 것으로 간주되었다[참조: Vane et al., Postgrad. Med. J., 66(Suppl 4), S2-S17(1990), Lewis and Kreft, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 17, 607-663 (1995)]. 이러한 중간체는 보다 원위의 효소에 의해 프로스타글란딘 계열의 각종 구성원으로 전환된다. 관절염 질환에 있어서의 사이클로옥시게나제 억제제[종종 NSAID(비스테로이드계 소염 약물)로서 지칭됨]의 임상적 유용성은 널리 확립되어 있지만[참조: Brooks et al., New Eng. J. Med., 324, 1716-1725(1991)], 이들 화합물은 프로스타글란딘이 위장 기능과 신장 혈류를 유지하는데 중요하기 때문에 심각한 G.I. 부작용을 나타낸다[참조: Dajani et al., J. Physiol., Pharmacol., 46, 3-16(1995); Somasundaram et al., Scand. J. Gastroenterol., 30, 289-299(1995)]. 단일 사이클로옥시게나제 효소에 관한 오래전의 범례에 의하면, 조직 특이성이 달성되지 않는 한, G.I. 조직에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 대한 염증 발생된 조직에서의 프로스타글란딘 합성의 선택적인 억제가 이루어지지 않는 것으로 간주되었다.

최근에는, G.I. 조직에서의 프로스타글란딘 합성 억제와 별개로 염증 발생된 조직에서의 프로스타글란딘 합성 억제를 나타내는 화합물을 유도할 수 있는 2가지 상이한 사이클로옥시게나제 효소가 새로운 범례를 제공하는 것으로 밝혀졌다[참조: Hayllar, Lancet, 346, 521-522(1995), Lewis and Kreft, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 17, 607-663(1995)]. 이러한 새로운 범례에서는, G.I. 조직에서 프로스타글란딘 합성에 관여하는 구성적 사이클로옥시게나제 효소를 COX-1로 명명하고 염증 발생된 조직에서 프로스타글란딘 합성에 관여하는 유도성 사이클로옥시게나제 효소를 COX-2로 명명한다. 몇몇 그룹은 COX-1과 COX-2를 억제하는 NSAID의 능력이 다양하기 때문에 선택적인 억제가 가능할 수 있다고 보고하였다[참조: O'Neill et al., Molec. Pharmacol., 45, 245-254(1994); Laneville et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 927-934(1994); Mitchell et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 90, 11693-11697(1993)]. 선택적인 COX-2 억제제가 염증 질환에 임상적 효능을 지니고 있을 뿐만 아니라 G.I. 독성을 없앨 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 가설을 뒷받침해주는 동물 모델로부터의 명백한 증거가 있다

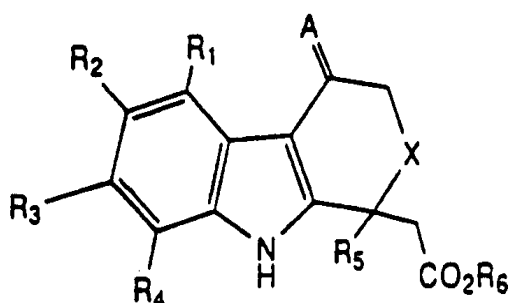
[참조: Chan et al., J. Pharmacol Exp. Ther. 274, 1531-1537(1995); Masferrer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232(1994); Seibert et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12013-12017(1994)]. 더욱이, 이러한 가설이 COX-2 억제에 대해 10배 정도의 선택성을 지니는 NSAID 에토돌락의 개선된 G.I. 안전성을 지지해주는 기전일 수 있다[참조: Glaser et al., Eur. J. Pharmacol. 281, 107-111(1995)]. 따라서, 새로운 COX-2 억제제가 G.I. 부작용을 감소시키는 효능을 지니고 있는, 관절염 치료에 있어서 관심을 끄는 대상으로 여겨지고 있다. 또한, COX-2 효소는 결장직장암에서 상향 조절되는 것으로 밝혀졌기 때문에, 이러한 질환에서는 선택적인 COX-2 억제제가 유용할 수 있다[참조: Sano et al., Cancer Res., 55, 3785-3789(1995)]. 또한, 해로운 G.I. 부작용을 나타내는 비교적 비-선택적인 COX-2 억제제인 인도메타신은 알츠하이머병 치료에 유용한 것으로 밝혀졌는데[참조: Rogers et al., Neurology, 43, 1609-1611(1993)], 이는 선택적인 COX-2 억제제가 알츠하이머병 치료에 유용할 뿐만 아니라 G.I. 부작용이 적은 안전한 치료에도 유용하다는 것을 제시하고 있다.

문헌[참조: Humber et al., J. Med. Chem. 31, 1712-1719(1988); 미국 특허 제4,686,213호]에는 1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌의 4-옥소 동족체인 에토돌락의 10단계 합성이 기재되어 있다. 이러한 4-옥소 대사물이 프로스타글란딘 합성을 차단하는데 활성이 있으며 생체내에서 경구 소염 활성을 갖는다. 본 발명에서, 본 발명자들은 미국 특허 제4,686,213호의 한정 범위를 벗어난 상기 화합물의 새로운 동족체를 기술하고 있을 뿐만 아니라 이러한 대사물을 제조하기 위한 개선된 4-단계 합성법, 및 앞서 공지되지 않은 4-이미노 동족체와 이들의 COX-2 효소에 대한 활성을 기술하였다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라서, 관절염 치료제, 항암제 및 알츠하이머병 치료제로서 유용한 다음 화학식 I의 COX-2 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알킬닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬 아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알킬아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설포아미도이고,

R_5 는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R_6 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 탄소이며,

A는 산소 또는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐아미노이다.

본 발명은 C-1 알카노산의 R 및 S 입체이성체 모두를 제공할 뿐만 아니라 R과 S 입체이성체의 혼합물도 제공한다. 본원 전반에 걸쳐, C-1 알카노산의 절대 배위가 지시되지 않은 본 발명에 따르는 생성물의 명칭은 R 및 S 에난티오머 뿐만 아니라 이들의 혼합물도 포괄한다. 용어 알킬, 알케닐 및 알킬닐은 직쇄 잔기 뿐만 아니라 측쇄 잔기 모두를 포함한다. 용어 할로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

아릴 잔기는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 7 내지 10의 아릴알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 시아노, 할로겐, 니트로, 탄소수 2 내지 7의 카보알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, 아미노, 각 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 6인 디알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 알콕시알킬, 탄소수 1 내지 6의 알킬티오, SO_3H , PO_3H 및 CO_2H 등의 치환체(들)에 의해 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 페닐 그룹이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 화합물에는 R_6 이 수소인 화합물; R_6 이 수소이고 R_5 가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알케닐, 또는 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다)인 화합물; R_6 이 수소이고 R_5 가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알케닐, 또는 알콕시알킬(여기서, 각

알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다)이며 A가 산소인 화합물; 및 R_6 이 수소이고 R_5 가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알케닐, 또는 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다)이며 X가 CH_2 또는 산소이고 A가 NZ이며 Z가 OH 또는 $NHSO_2$ 알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다)인 화합물이 포함된다.

약제학적으로 허용되는 염에는 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 염산, 수소화브롬산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산 및 유사하게 공지된 허용되는 산 등의 유기 및 무기 산으로부터 유도된 것들이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 카복실레이트 염, 바람직하게는 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 또는 리튬 염이 R_6 이 수소인 카복실산의 염으로서 제조될 수 있다.

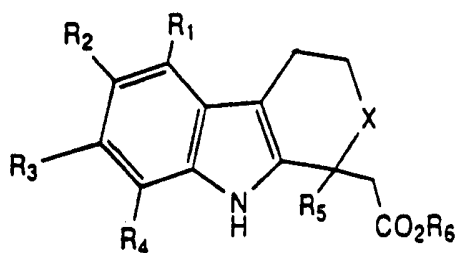
A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 상기 정의된 바와 같은 상기 예시된 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은

(a) 다음 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 산화시켜 A가 산소이고 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하거나,

(b) A가 산소이고 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 화학식 H_2NZ (여기서, Z는 상기 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시켜 A가 NZ이고 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하거나, 또는

(c) A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 X가 상기 정의된 바와 같고 R_6 이 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐인 화학식 I의 화합물을 가수분해시켜 A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 X가 상기 정의된 바와 같고 R_6 이 수소인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식 II



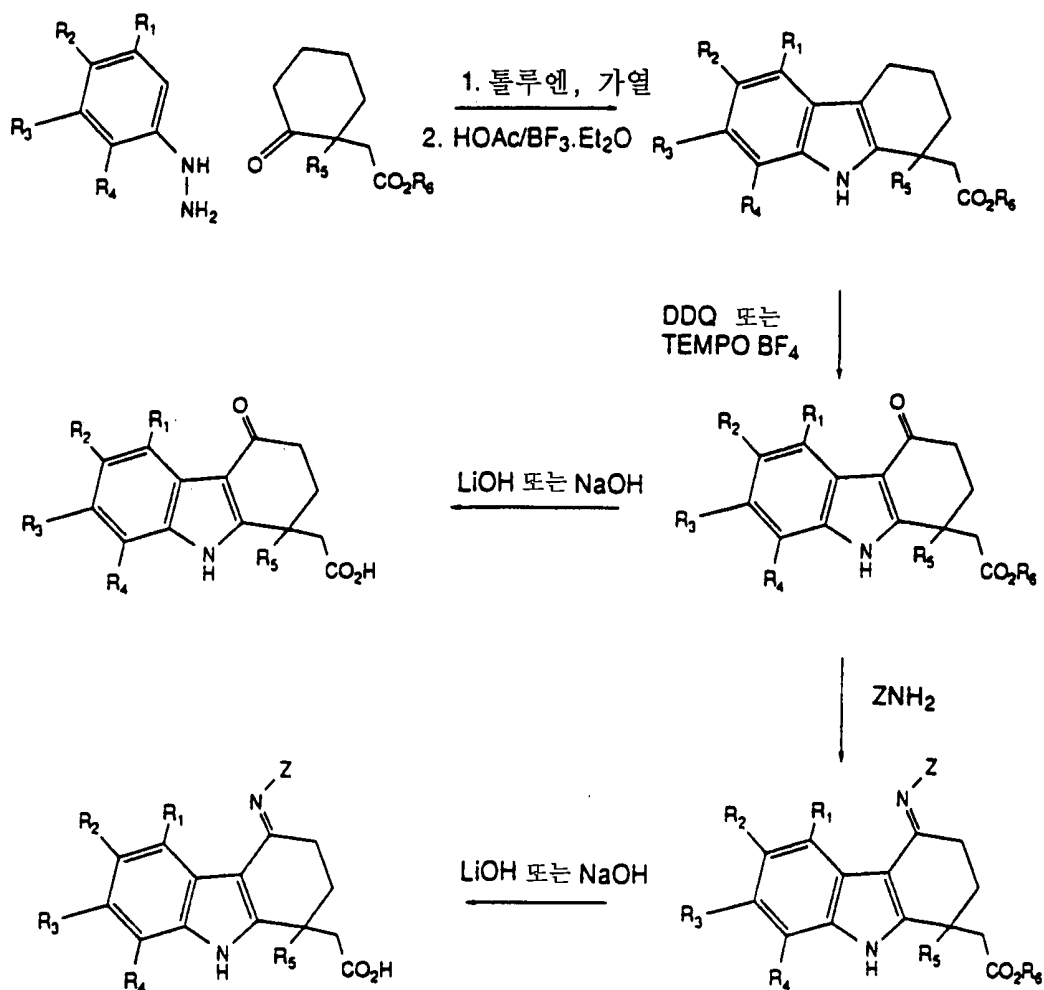
상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

또한, 본 발명의 화합물을 이의 염으로 전환시킬 수 있다(또는 이러한 염을 본 발명의 화합물로 전환시킬 수 있다). 이러한 전환은 산 또는 염기를 필요에 따라 가함으로써 수행할 수 있다.

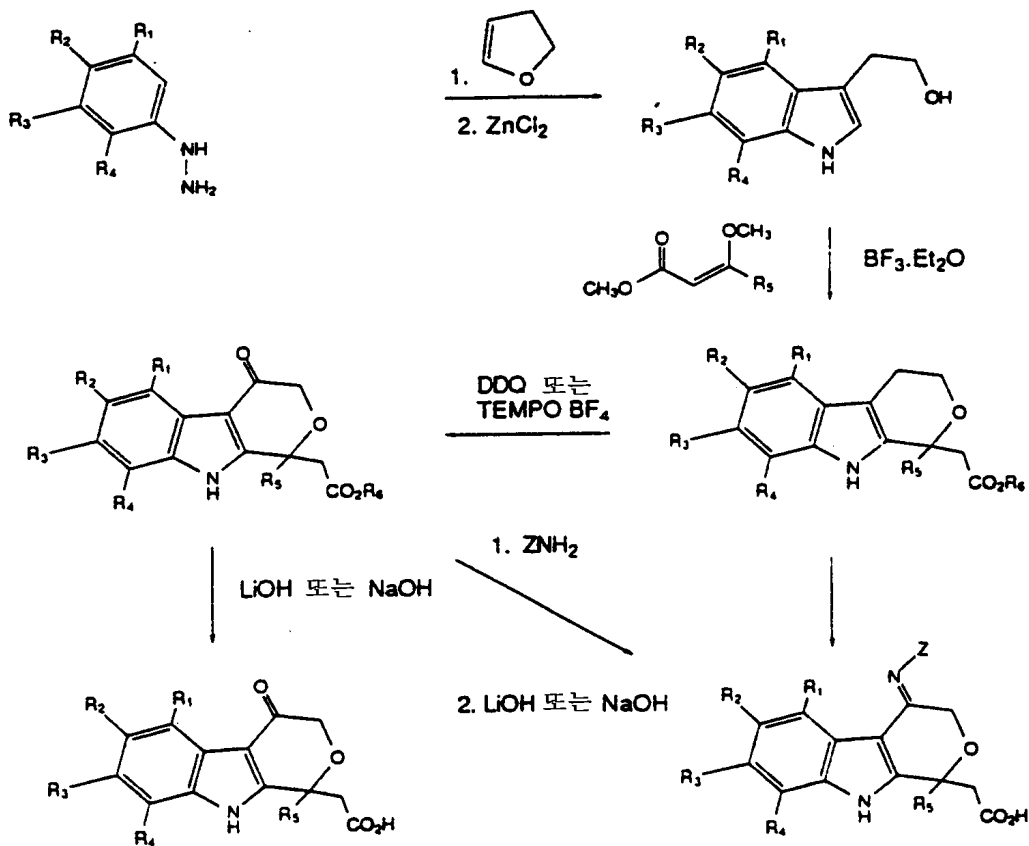
본 발명의 4-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-4H-카바졸-1-알카노산은 상응하는 카바졸(적절하게 치환된 페닐하이드라진을 사용하여 적당한 사이클로핵산운을 피쳐 인돌화시켜 제조함)을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ) 또는 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-옥소늄 테트라플루오로보레이트(TEMPO BF_4)를 사용하여 산화반응시켜 편리하게 제조할 수 있으며; 이와 관련된 4-이미노 화합물은 바람직하게는 4-옥소 에스테르를 적절하게 치환된 아민과 반응시킨 다음 이러한 에스테르 잔기를 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다(반응식 1). 출발 물질 또는 중간체는 시판중이거나 표준 문헌 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 1



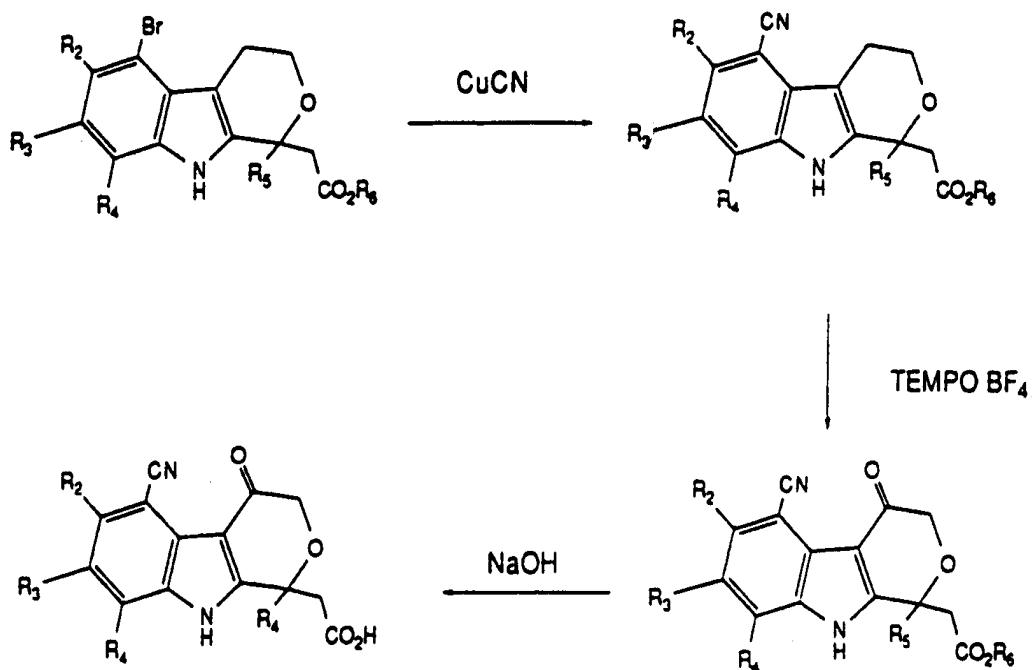
4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-알카노산은 상응하는 1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌(적절하게 치환된 트립토판을 알콕시 에놀 에테르로 폐환시켜 제조함)을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ) 또는 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-옥소늄 테트라플루오로보레이트(TEMPO BF₄)를 사용하여 산화반응시켜 제조할 수 있으며; 이와 관련된 4-이미노 동족체는 바람직하게는 4-옥소 에스테르를 치환된 각종 아민과 반응시킨 다음 이러한 에스테르 잔기를 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다 (반응식 2).

반응식 2



또한, 반응식 3에 제시된 바와 같이 브로모 치환체($\text{R}_1=\text{Br}$)를 전위시킴으로써 기타 작용성화된 동족체를 제조할 수 있다.

반응식 3



본 발명의 화합물은 염증과 결장직장암에서 고 수준의 프로스타글란딘 생성에 관여하는 것으로 여겨지는

COX-2 효소를 억제시킨다(표 1 내지 3). COX-1 효소 억제에 비해 COX-2 효소를 선택적으로 억제시키는 것이 G.I. 독성 없이 소염 활성을 가져다주는 것으로 밝혀졌다[참조: Chan et al., J. Pharmacol Exp. Ther. 274, 1531-1537(1995); Masferrer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232(1994); Seibert et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 12013-12017(1994)]. 따라서, 본 발명의 화합물은 류마티스성 관절염과 같은 염증 질환의 치료에 유용하다. 또한, COX-2 효소를 선택적으로 억제시키는 화합물이 보다 안전한 것으로 기대된다.

본 발명의 화합물은 COX-2 및 COX-1 억제에 대해 다음과 같이 평가한다: 사람 COX-1 및 COX-2 cDNA를, 공개된 rhCOX-1 및 rhCOX-2 서열[참조: Jones et al., J. Biol. Chem., 268, 9049(1993)]을 근거로 한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 RT-PCR에 의해, 처리되지 않은 사람 단구 및 LPS 처리된 사람 단구로부터 각각 클로닝한다. 이어서, 이러한 cDNA를 Sf9 또는 CHO 세포 내로 형질감염시킨 다음, 문헌[참조: Glaser et al., Eur. J. Pharmacol. 281, 107-111(1995)]에 기재된 바와 같이 과립체성 제제로 전환시킨다. 이러한 과립체성 사람 재조합 효소를 0.5mM 페놀을 함유하는 완충액(100mM 트리스, 37°C에서 pH 7.8)으로 희석시킨다(총 용적 964 μ l). 이 효소 제제를 37°C에서 30분 동안 비히클(DMSO) 또는 DMSO(최종 분석에서는 1% DMSO) 중의 화합물과 예비배양한다. 30 μ M 아라키돈산(나트륨 염)과의 반응(1.25 μ M 최종 헤마틴)을 개시하기 1분 전에 과량의 헤마틴을 가한다. 최종 분석 용적은 1.0ml(37°C에서 100mM 트리스(pH 7.8), 0.5mM 페놀, 1.25 μ M 헤마틴 및 30 μ M 아라키돈산)이다.

반응물을 35초 동안 배양하고(시간 경과에 따른 연구로부터 측정된 바와 같이 최대 수준의 PGH₂가 축적된다), 0.1N HCl 중의 SnCl₂ 50 내지 60 μ l(1mg/ml)를 가함으로서 반응을 종결시킨다. 이러한 반응에 의해 PGH₂를 PGF_{2a}로 정량적으로 전환시킨다(총 전환의 50% 효율). 1N NaOH를 사용하여 각 튜브의 pH를 3.0 내지 3.5로 조정하고 에틸 아세테이트 1.5ml로 2회 추출한다(추출 당 75 내지 90% 효율). 합한 에틸 아세테이트 층을 N₂(g) 하에 건조시키고, EIA 완충액(2.0ml)에 재용해시키고 PGF_{2a}를 EIA에 의해 정량화한다.

상기 단락에 기재된 표준 약리학적 시험 과정의 결과는 다음과 같다:

[표 1]

4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌에 의한 rhCOX-1 및 COX-2의 억제

실시예	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	rhCOX-2의 억제 %(IC ₅₀)	rhCOX-1의 억제 %
1	H	H	H	Et	(2.1 μM)	90 μM에서 42% 90 μM에서 4% 3 μM에서 8% (> 270 μM) 3 μM에서 78%
2	H	H	H	nPr	(3.2 μM)	
3	H	H	H	CH ₂ OCH ₃	3 μM에서 8%	
4	H	H	Et	Et	(1.9 μM)	
5	Cl	H	H	Et	(1.2 μM)	
6	Br	H	H	Et	(1.1 μM)	
7	CN	H	H	Et	1 μM에서 7%	
8	H	F	알릴	Et	(0.37 μM)	

표 1의 모든 화합물에 대해 R₂=H

[표 2]

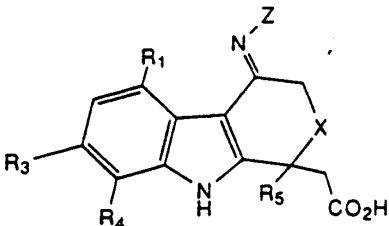
4-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-4H-카바졸에 의한 rhCOX-1 및 COX-2의 억제

실시예	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	rhCOX-2의 억제 %(IC ₅₀)	rhCOX-1의 억제 %
9	H	H	H	Et	3 μM에서 26%	90 μM에서 26% 90 μM에서 85% 30 μM에서 5% 23 μM에서 50%
10	H	H	Et	Et	(2.0 μM)	
11	H	H	iPr	Et	3 μM에서 40%	
12	Cl	H	H	Et	1 μM에서 12%	
13	F	H	F	Et	1 μM에서 25%	
14	H	F	F	Et	(0.7 μM)	
15	F	H	F	알릴	1 μM에서 30%	
16	F	H	F	nPr	1 μM에서 29%	
17	F	F	H	nPr	μM에서 13%	

표 2의 모든 화합물에 대해 R₂=H

[표 3]

4-이미노-1,2,3,4-테트라하이드로-4H-카바졸 및 1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌에 의한 rhCOX-1 및 COX-2의 억제

								
실시예	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	X	Z	rhCOX-2의 억제 %	rhCOX-1의 억제 %
18	H	H	Et	Et	O	OH	3.3 μM에서 50%	90 μM에서 96%
19	H	H	Et	Et	O	NSO ₂ CH ₃	3.3 μM*에서 50%	90 μM에서 96%
20	H	H	Et	Et	CH ₂	OH	1 μM에서 18%	
표 3의 모든 화합물에 대해 R ₂ =H								
* 나트륨염								

상기 표에 제시된 결과를 근거로 해보면, 본 발명의 화합물이 사람 COX-2 아이소자임을 고도로 억제시키므로 항암제로서 염증 및 염증 관련 질환을 치료하는데 유용하고, 또한 COX-2 효소가 고 수준의 프로스타글란딘을 생성시키는 역할을 하는 것으로 제한된 기타 질환을 치료하는데 유용하다는 것이 입증되었다. 특히, 본 발명의 화합물은 류마티스성 관절염과 같은 관절염 질환; 알츠하이머병; 및 결장직장암 치료에 유용하다.

본 발명의 청구의 범위에 있는 몇몇 특정 예는 사람 COX-2 아이소자임 억제에 대한 선택성이 높은 것으로 입증되었기 때문에, G.I. 안전성 측면에서 보다 여유가 있고, 이로써 환자 응락을 촉진시킨다.

본 발명의 화합물은 그 자체로서 또는 통상적인 약제학적 담체와 함께 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 투여 가능한 고체 담체에는 향미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활탁제, 압착 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제 또는 감쇄화 물질로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질이 포함될 수 있다. 산제에 있어서, 상기 담체는 미세하게 나뉜 고체이며, 이는 미세하게 나뉜 활성 성분과 혼합된다. 정제에서는, 활성 성분을 필요한 압착성을 지니는 담체와 적합한 비율로 혼합한 다음 목적하는 형태 및 크기로 압착시킨다. 이러한 산제 및 정제는 바람직하게는 활성 성분을 99% 이하로 함유한다. 적합한 고체

담체로는, 예를 들면, 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토즈, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지가 있다.

용제, 현탁제, 유제, 시럽 및 엘릭서제를 제조하는 데에는 액체 담체를 사용할 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 물, 유기 용매, 이들 모두의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방 등의 약제학적으로 허용되는 액체 담체에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 이러한 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향미제, 현탁제, 점증제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제 등의 기타 적합한 약제학적 부가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용 액체 담체의 적합한 예로는 물(특히 상기 언급된 바와 같은 부가제, 예를 들면, 셀룰로즈 유도체를 함유하는 물, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액), 알콜(1가 알콜 및 다가 알콜, 예를 들면, 글리콜을 포함함) 및 이들의 유도체 및 오일(예: 분별 증류된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)이 있다. 비경구 투여용 담체는 또한 에틸올레이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 오일상 에스테르일 수 있다. 멸균성 액체 담체를 비경구 투여용의 멸균성 액체 형태의 조성물에 사용한다.

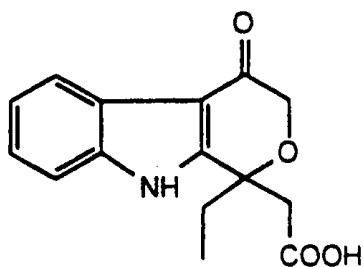
멸균성 용제 또는 현탁제인 액상 약제학적 조성물은, 예를 들면, 근육내, 복강내 또는 피하 주사함으로써 이용할 수 있다. 멸균성 용제를 또한 정맥내 투여할 수도 있다. 경구 투여는 액상 또는 고체 조성물 형태일 수 있다.

바람직하게는, 당해 약제학적 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들면, 정제 또는 캡셀제 형태이다. 이러한 형태에서는, 조성물을 적당한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 수회분으로 나누고; 이러한 단위 투여 형태는 패키징된 조성물, 예를 들면, 패키징된 산제, 바이알, 앰플, 예비충전된 시린지 또는 액체 함유 사킷일 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들면, 캡셀제 또는 정제 자체이거나 적절한 수의 상기 조성물의 패키징 형태일 수 있다.

투여되는 치료학적 활성 화합물의 양, 및 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 특정한 관절염 질환 또는 결장직장암을 치료하기 위한 투여량 섭생은 피검자의 체중, 연령, 성별, 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로 및 투여 횟수, 및 이용된 특정 화합물을 포함한 각종 요인에 의해 좌우되므로 광범위하게 다양할 수 있다. 당해 약제학적 조성물은 활성 성분을 0.1 내지 2000mg의 범위, 바람직하게는 0.5 내지 500mg의 범위, 가장 바람직하게는 1 내지 100mg의 범위로 함유할 수 있다. 추진되고 있는 활성 화합물의 1일 투여량은 체중 kg당 0.01 내지 100mg이다. 이러한 1일 투여량을 1일 1회 내지 4회 용량으로 투여할 수 있다.

다음 실시예는 본 발명의 대표적인 화합물의 제조를 예시한다.

실시예 1



(1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

질소 하에 실온에서 교반된, 디클로로메탄-메탄올 혼합물(9:1) 중의 1-에틸-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산 메틸 에스테르(Demerson et al J. Med. Chem, 18, 189-191(1975); 0.271g, 1mmol)의 용액에 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(0.5g, 2.2mmol)을 가한다. TLC가 대략 90% 전환율을 나타내면 30분 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 물(25ml), 에틸 아세테이트(50ml) 및 아황산나트륨(10% 용액 10ml)으로 희석시킨다. 이로써 생성된 혼합물을 약 10분 동안(상당한 탈색이 이루어질 때까지) 교반시키고 1N NaOH 용액(20ml)으로 희석시킨다. 에틸 아세테이트로 추출한 다음(50ml x 3) 용매를 증발시켜 연갈색 분말을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(45:55 에틸 아세테이트:헥산)하여 정제시켜 상기 메틸 에스테르 0.2g(70%)을 수득하고, 이를 가수분해(48시간, MeOH/2.5N NaOH)한 후에 목적하는 생성물 0.181g(95%)을 고체로서 수득한다(융점 235-238°C).

C₁₅H₁₅N₃O₄에 대한 원소 분석:

계산치: C, 65.93; H, 5.53; N, 5.13

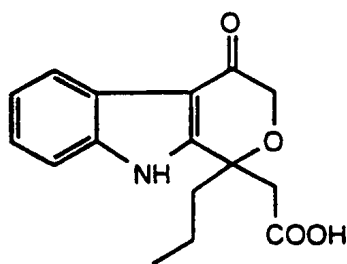
실측치: C, 64.81; H, 5.66; N, 4.85.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.24 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 7.2-8.1 (m, 4H), 4.2-4.32 (dd, 2H), 2.8-3.1 (dd, 2H), 1.9-2.2 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

IR(KBr, cm⁻¹): 3420, 2960, 1720, 1620, 1470.

MS[(-)FAB m/z]: (M-H)⁻ 272.

실시예 2



(1-(프로필-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

실시예 1의 방법을 사용하여 1-(프로필-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산 메틸 에스테르(Demerson et al J. Med. Chem. 18, 189-191(1975); 0.286g, 1mmol)로부터 표제 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(45:55 에틸 아세테이트:헥산)하여 정제시켜 상기 메틸 에스테르 0.226g(75%)을 수득하고, 이를 가수분해(48시간, MeOH/2.5N NaOH)한 후에 목적하는 생성물 0.205g(95%)을 고체로서 수득한다(융점 206-208℃).

C₁₆H₁₇NO₄에 대한 원소 분석:

계산치: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.87

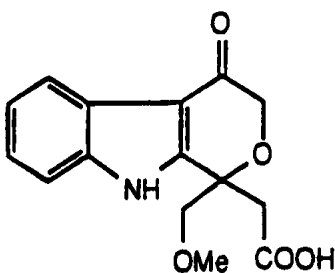
실측치: C, 66.74; H, 5.95; N, 4.73.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.22 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 7.1-8.0 (m, 4H), 4.2-4.4 (dd, 2H), 2.8-3.1 (dd, 2H), 1.9-2.2 (m, 2H), 1.1-1.4 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

IR(KBr, cm⁻¹): 3400, 2950, 1710, 1620, 1460.

MS[(-)FAB m/z]: (M-H)⁻ 287.

실시예 3



(1-메톡시메틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

A. (1-메톡시메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

자기 교반기가 장착된 50ml용 플라스크에서 질소 하에 실온에서 교반된 디클로로메탄(15ml, 불활성 대기 하) 중의 트리토폴(0.8g, 5mmol) 및 메틸 3,4-디메톡시-2-부테노에이트(0.96g, 6mmol)의 용액에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(0.15ml, 1.22mmol)를 첨가한다. 이러한 반응을 완료시킨 후(약 2시간, TLC에 의해 모니터링), 상기 혼합물을 디클로로메탄 50ml로 희석시키고 pH 7의 완충액 50ml로 급냉시킨다. 층을 분리하고 수층 층을 디클로로메탄으로 세척한다. 합한 유기 분획을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 섬광 크로마토그래피(헥산:EtOAc=3:1)하여 정제시켜 무색 결정 1.15g(80%)을 수득하고, 이를 MeOH:1N NaOH의 3:1 혼합물 40ml에서 가수분해시킨다. 반응을 완료시킨 후(24시간, TLC에 의해 모니터링), 메탄올을 진공하에 제거하고, 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 중성 성분을 에틸 아세테이트로 추출한다(25ml x 2). 수 층을 1N HCl로 산성화하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다(50ml x 3). 용매를 증발시킨 후에 수득된 조 물질을 디클로로메탄에 재용해시키고 헥산으로 침전시킨다. 건조시킨 후에 최종 여과시켜 목적하는 생성물 1.04g(95%)을 고체로서 수득한다(융점 135-140℃).

C₁₅H₁₇NO₄에 대한 원소 분석:

계산치: C, 65.45; H, 6.18; N, 5.09

실측치: C, 64.84; H, 6.25; N, 4.97.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.97 (s, 1H, 광범위), 10.62 (s, 1H), 6.9-7.2 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 3.6-3.8 (dd, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.8 (dd, 2H).

IR(KBr, cm⁻¹): 3320, 2900, 1700, 1450.

MS(EI m/z): [M]⁺ 275, 244, 230.

B. (1-메톡시메틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

질소 하에 실온에서 교반된 벤젠 5ml 및 pH 4의 완충액 5ml 중의 (1-메톡시메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산 메틸 에스테르(0.29g, 1mmol)의 용액에 벤젠(30ml) 중의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(1.135g, 5mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 적가한다. TLC가 대략 90% 전환율을 나타내면 8시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 물(25ml), 에틸 아세테이트(50ml) 및 아황산나트륨(10% 용액 10ml)으로 희석시킨다. 이로써 생성된 혼합물을 약 10분 동안(상당한 탈색이 이루어질 때까지) 교반시키고 1N NaOH 용액(20ml)으로 희석시킨다. 에틸 아세테이트로 추출한 다음(50ml x 3) 용매를 증발시켜 연갈색 분말을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(45:55 에틸 아세테이트:헥산)하여 정제시켜 상기 메틸 에스테르 0.195g(65%)을 수득하고, 이를 가수분해(24시간, MeOH/1N NaOH)한 후에 표제 화합물 0.170g(90%)을 고체로서 수득한다(융점 135-140°C).

$C_{15}H_{15}NO_5$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 63.36; H, 5.65; N, 4.62

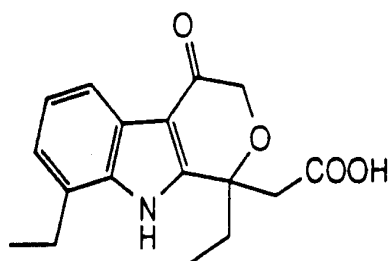
실측치: C, 61.60; H, 5.16; N, 4.70.

1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.0 (s, 1H), 7.18-7.9 (m, 4H), 4.0-4.4 (dd, 2H), 3.7-3.9 (dd, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.8-3.2 (dd, 2H).

IR(KBr, cm^{-1}): 3360, 2900, 1720, 1640, 1460.

MS(EI): 289, 244.

실시예 4



1,8-디에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

A. 1,8-디에틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

1,8-디에틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-1-인돌 아세트산(5.0g, 17.4mmol)(Demerson et al J. Med. Chem, 19, 391-395(1976))을 MeOH에 용해시키고 H_2SO_4 (2.12g, 21.6mmol)을 적가한다. 밤새 교반시킨 후, 혼합물을 농축시키고 침전물을 여과시키며, 물로 세척한 다음 진공하에 건조시켜 고체로서 표제 화합물 4.68g을 수득한다(융점 130-132°C).

B. 1,8-디에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

단계 A에서 제조된 에스테르(0.5g, 1.66mmol)를 90% THF/물 용액 5ml에 용해시키고 이에 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(0.75g, 3.3mmol; 5ml THF에 미리 용해됨)을 가한다. 이 혼합물을 밤새 교반시킨다. 용매를 증발시키고 에틸 아세테이트 50ml를 가한다. 유기 상을 2.5N NaOH로 추출하고, 물 및 염수로 연속적으로 희석시킨다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키며($MgSO_4$) 증발시켜 조 오일 0.56g을 수득한다. 이 오일을 용출제로서 98:2 CH_2Cl_2 :EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 생성물 0.15g을 고체로서 수득한다(융점 187-189°C).

$C_{18}H_{21}NO_4$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44

실측치: C, 68.54; H, 6.55; N, 4.44.

C. 1,8-디에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

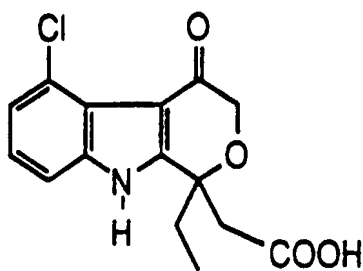
단계 B에서 제조된 생성물(1.25g, 3.9mmol), K_2CO_3 (3.5g, 25.3mmol) 및 60ml MeOH/ H_2O 1:1의 용액을 3시간 동안 환류시킨다. 메탄올을 증발시키고, 수성 잔사를 6N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화한다. 수성 상을 EtOAc로 추출한다. 유기 상을 물로 세척하고, 건조시킨 다음($MgSO_4$) 증발시켜 조 유리를 수득하고, 이를 EtOAc-헥산으로부터 재결정화하여 고체로서 표제 화합물 1.1g을 수득한다(융점 198-201°C).

$C_{17}H_{19}NO_4$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65

실측치: C, 67.38; H, 6.33; N, 4.51.

실시예 5



(5-클로로-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

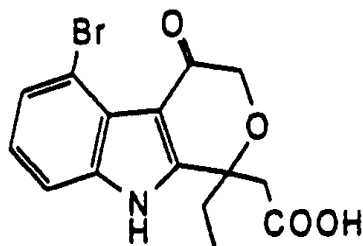
메탄올(30ml) 중의 5-클로로-1-에틸-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산(Demerson et al J. Med. Chem, 19, 391-395(1976); 0.990g, 3.37mmol)의 용액에 진한 HCl(0.325g)을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 메탄올을 제거하고 물을 상기 잔사에 가한다. 1N NaOH를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 고무상 고체가 되도록 농축시키고, 이를 연마하여(에틸 아세테이트-헥산) 고체 0.425g을 수득한다. 이러한 고체를 9:1의 테트라하이드로푸란:물(5ml)에 용해시키고 9:1의 테트라하이드로푸란:물(5ml) 중의 TEMP⁺O BF₄⁻(0.663g, 2.72mmol)의 용액으로 처리한다. 1시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 물을 상기 잔사에 가한다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 건조시킨 다음(MgSO₄) 농축시켜 오일을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(95:5 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트로 용출시킴)하여 생성물 0.240g을 수득하고, 이를 1N LiOH(3ml) 및 THF(6ml)로 밤새 처리하여 가수분해시킨다. 용매를 제거하고, 물을 잔사에 가하고 이를 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 수성 층을 산성화하고(pH 2) 이로써 생성된 고체를 제거하며, 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시킨 다음(MgSO₄) 농축시킨다. 이 고체를 재결정화하여(에틸 아세테이트-헥산) 핑크색 분말(0.096g)(용점 240-243°C)을 수득한다.

C₁₅H₁₄ClNO₄에 대한 원소 분석:

계산치: C, 58.55; H, 4.59; N, 4.55

실측치: C, 58.21; H, 4.44; N, 4.41.

실시예 6



(5-브로모-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산

A. 4-(3-브로모페닐하이드라조노)-1-부타놀

무수 조건하에서, 무수 THF 200ml 중의 3-브로모페닐하이드라진 하이드로클로라이드(22.5g, 100mmol) 및 2,3-디하이드로푸란(7.55ml, 100mmol)의 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O로 분별시킨다. 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척한다. 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 용매를 증발시켜 갈색 오일로서 생성물 25.6g을 수득한다. 이러한 생성물은 다음 단계에 사용되기에 적합한 순도를 지니고 있다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.6 (m, 2H, CH₂-CH₂CH₂), 2.2 (m, 2H, CHCH₂), 3.15 (m, 2H, CH₂OH), 6.45+6.8 (m, 2H, 비닐 H+ ArH), 7.05 (m, 2H, ArH), 7.2 (m, 1H, ArH), 9.25+9.85 (s, 1H, NH).

B. 4-브로모트립토파올과 5-브로모트립토파올의 1:1 혼합물

질소 대기하에서, 에틸렌 글리콜 200ml 중의 조 하이드라존(25.4g, 98.8mmol; 단계 A에 기술된 바와 같이 제조됨)과 염화아연(27.2g, 200mmol)의 혼합물을 160°C에서 3시간 동안 가열한다. 냉각시, 이러한 반응 혼합물은 Et₂O와 묽은 HCl로 분별된다. 유기 상을 H₂O 및 염수로 세척한다. 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득한다. 이러한 조 생성물을 CH₂Cl₂에 용해시키고 이 용액을 실리카 겔의 패드 내로 통과시킴으로써 고도로 극성인 불순물을 제거한다. 용매를 제거하여 4 브로모 화합물과 5 브로모 화합물의 1:1 혼합물 22.7g을 갈색 오일로서 수득한다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 2.8 (t, 1H, ArCH₂C), 3.05 (t, 1H, ArCH₂C), 3.65 (m, 2H, OCH₂C), 6.9-7.5 (m, 4H, ArH), 10.9 (s, 0.5H, NH), 11.15 (s, 0.5H, NH).

C. 5-브로모-1-에틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산 메틸 에스테르

무수 조건하에서, 무수 CH_2Cl_2 200ml 중의 트립토폴(22.6g, 94.1mmol; 단계 B에 기술된 바와 같이 제조됨)과 메틸 3-메톡시-2-펜테노에이트(13.5 g, 94.1mmol)의 혼합물 용액을 시린지를 통하여 보론 트리플루오라이드 에테레이트(13.35g, 94.1mmol)로 적가 처리한다. 이 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시킨 다음 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척한다. 건조(Na_2SO_4)시, 유기 상을 실리카 겔의 패드 내로 통과시킨다. 필터 케이트를 부가의 CH_2Cl_2 로 세척하고 합한 유기 층을 증발시켜 레지오아이소머의 혼합물로서 생성물 23g을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 톨루엔:EtOAc 9:1)를 통하여 표제 화합물을 분리시켜 용점이 118-119°C인 표제 화합물 1.4g을 수득한다. 이로써 회수된 혼합 생성물을 Et_2O 및 석유 에테르로부터 재결정화하고 순수한 생성물로 시딩함으로써 생성물 3.6g을 더 수득한다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 54.56; H, 5.15; N, 3.98

실측치: C, 54.34; H, 5.07; N, 3.98.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.615 (t, 3H, CCH_3), 1.95 (q, 2H, CCH_2CH_3), 2.76 (d, 1H, CCH_2CO), 2.96 (m, 3H, CCH_2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.9 (m, 2H, CCH_2O), 6.93 (t, 1H, ArH), 7.11 (d, 1H, ArH), 7.32 (d, 1H, ArH), 11.148 (s, 1H, NH).

MS(m/z, EI): 351/353(M^+), 322/324($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 278/280 (비점, $\text{M}-\text{CH}_2\text{COOH}$) $^+$.

D. 5-브로모-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

$\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (9:1, v/v) 10ml 중의 에스테르(0.352g, 1.0mmol; 단계 C에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (9:1, v/v) 10ml 중의 TEMPO- BF_4 의 교반된 용액에 적가한다. 교반을 3시간 동안 지속시키고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 Et_2O 와 H_2O 로 분배시킨다. 유기 상을 염수로 세척하고 건조시킨다(Na_2SO_4). 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산-EtOAc 2:1)하여 정제시켜 회백색 고체로서 생성물 0.11g을 수득한다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.817 (t, 3H, CCH_2CH_3), 1.98 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.16 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.93 (d, 1H, CCH_2CO), 3.19 (d, 2H, CCH_2CO), 3.529 (s, 3H, OCH_3), 4.23 (q, 2H, CCH_2O), 7.15 (t, 1H, ArH), 7.41 (d, 1H, ArH), 7.49 (d, 1H, ArH), 12.36 (s, 1H, NH).

MS(m/z, EI): 365/367(M^+), 336/338($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 276/278 (비점, $\text{M}-\text{CH}_2\text{COOH}$) $^+$.

E. (5-브로모-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일)-아세트산 0.33EtOAc + 0.16Et₂O

에탄올 3ml 및 1N NaOH 1ml 중의 에스테르(0.10g, 0.27mmol; 단계 D에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 방배 교반시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 Et_2O 와 H_2O 로 분배시킨다. 수성 상을 분리시키고 1N HCl을 사용하여 산성화시킨다. 혼합물을 Et_2O 로 추출한다. 유기 상을 건조(Na_2SO_4)시키고 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 Et_2O 로부터 재결정화하여 표제 화합물(0.04g, 44%, 백색 고체)을 수득한다.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ + 0.33EtOAc + 0.16Et₂O에 대한 원소 분석:

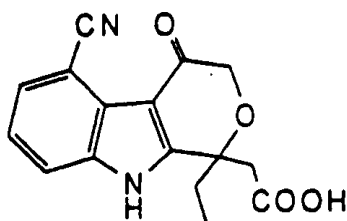
계산치: C, 51.82; H, 4.68; N, 3.56

실측치: C, 51.88; H, 4.65; N, 3.47.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.821 (t, 3H, CCH_2CH_3), 2.00 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.15 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.82 (d, 1H, CCH_2CO), 3.08 (d, 2H, CCH_2CO), 4.235 (q, 2H, CCH_2O), 7.14 (t, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, ArH), 7.48 (d, 1H, ArH), 12.25 (s, 1H, COOH), 12.357 (s, 1H, NH).

MS(m/z, EI): 351/353 (M^+), 322/324, 306/308.

실시에 7



5-시아노-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

A. 5-시아노-1-에틸-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

질소 대기 하에서, N-메틸-2-피롤리돈 10ml 중의 실시예 6의 화합물(0.409g, 1.26mmol) 및 구리(I) 시아나이드(0.202g, 2.27mmol)의 용액을 170℃에서 5시간 동안 가열한다. 냉각시키면 반응 혼합물이 EtOAc와 H₂O로 분배되었다. 혼합물을 진공 여과시켜 암색 고체를 제거한다. 층을 분리하고 유기 상을 H₂O와 염수로 2회 세척한다. 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 용매를 증발시켜 조 고체 0.50g을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산-EtOAc 2:1)하여 정제시켜 표제 화합물 0.145g을 수득한다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.642 (t, 3H, CCH₃), 1.958 (q, 2H, CCH₂CH₃), 2.78 (d, 1H, CCH₂CO), 2.86 (m, 2H, CCH₂), 2.99 (d, 1H, CCH₂CO), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.9 (m, 2H, CCH₂O), 7.18 (t, 1H, ArH), 7.44 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH), 11.482 (s, 1H, NH).

MS(EI, m/z): 298 (M⁺), 269 (M-C₂H₅)⁺, 225 (M-CH₂CO₂Me)⁺, 195.

B. 5-시아노-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

CH₃CN-H₂O(9:1, v/v) 5ml 중의 에스테르(0.155g, 0.52mmol; 단계 A에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 CH₃CN-H₂O(9:1, v/v) 5ml 중의 TEMPO-BF₄의 교반된 용액에 적가한다. 교반을 48시간 동안 지속시키고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 Et₂O와 H₂O로 분배시킨다. 유기 상을 염수로 세척하고 건조시킨다(Na₂SO₄). 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산-EtOAc 2:1)하여 정제시켜 회백색 고체로서의 생성물 0.110g을 수득한다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.837 (t, 3H, CCH₃), 1.97+2.17 (m, 2H, CCH₂CH₃), 2.97 (d, 1H, CCH₂CO), 3.21 (d, 1H, CCH₂CO), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 4.29 (m, 2H, COCH₂O), 7.40 (t, 1H, ArH), 7.68 (d, 1H, ArH), 7.83 (d, 1H, ArH), 12.63 (s, 1H, NH).

MS(EI, m/z): 312 (M⁺), 283 (M-C₂H₅)⁺, 239 (M-CH₂COOCH₃)⁺.

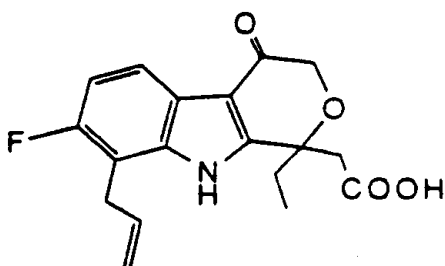
C. 5-시아노-1-에틸-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

에탄올 3ml 및 1N NaOH 0.5ml 중의 에스테르(0.11g, 0.35mmol; 단계 B에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 밤새 교반시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 Et₂O와 H₂O로 분배시킨다. 수성 상을 분리시키고 1N HCl을 사용하여 산성화시킨다. 혼합물을 Et₂O로 추출한다. 유기 상을 건조(Na₂SO₄)시키고 용매를 제거하여 오일로서 조 생성물을 수득한다. 이를 Et₂O로 연마하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.061g, 58%)을 수득한다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.841 (t, 3H, CCH₃), 2.01 (m, 1H, CCH₂CH₃), 2.16 (m, 1H, CCH₂CH₃), 2.87 (d, 1H, CCH₂CO), 3.10 (d, 1H, CCH₂CO), 4.29 (m, 2H, COCH₂O), 7.39 (t, 1H, ArH), 7.67 (d, 1H, ArH), 7.83 (d, 1H, ArH), 12.29 (s, 1H, NH), 12.63 (s, 1H, COOH).

MS(EI, m/z): 298 (M⁺), 269 (M-C₂H₅)⁺, 253 (비점).

실시예 8



8-알릴-1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

A. 8-알릴-1-에틸-7-플루오로-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

CH₃ OH 20ml 중의 8-알릴-1-에틸-7-플루오로-1,3,9-트리하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산(0.2g, 0.63mmol; Hughes et al J. Heterocycl. Chem. 27, 2151-2163(1990))의 용액을 연황색이 지속될 때까지 트리메틸실릴디아조메탄의 10% 용액으로 수 분씩 나누어 처리한다. 용매를 제거하여 연황색 오일로서 생성물 0.21g을 수득한다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.6 (t, 3H, CCH₂CH₃), 1.95 (m, 2H, CCH₂CH₃), 2.6 (m, 2H, CCH₂), 2.78 (d, 1H, CCH₂CO), 2.95 (d, 2H, CCH₂CO), 3.5 (s, 3H, OCH₃), 3.6 (d, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.9 (m, 2H, CCH₂O), 5.0 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.95 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.8 (m, 1H, ArH), 7.25 (m, 1H, ArH), 10.61 (s, 1H, NH).

B. 8-알릴-1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산 메틸 에스테르

$\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (9:1, v/v) 10ml 중의 에스테르(0.21g, 0.63mmol; 단계 A에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (9:1, v/v) 10ml 중의 TEMPO- BF_4 의 교반된 용액에 적가한다. 교반을 2시간 동안 지속시키고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 Et_2O 와 H_2O 로 분배시킨다. 유기 상을 염수로 세척하고 건조시킨다(Na_2SO_4). 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산-EtOAc 2:1)하여 정제시켜 회백색 고체로서 생성물 0.18g을 수득한다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.808 (t, 3H, CCH_2CH_3), 1.96 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.23 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.91 (d, 1H, CCH_2CO), 3.266 (d, 2H, CCH_2CO), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.25 (q, 2H, CCH_2O), 4.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (m, 1H, ArH), 7.78 (m, 1H, ArH), 11.719 (s, 1H, NH).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 188.959, 169.335, 158.6097, 156.25, 153.73, 135.64, 135.557, 135.132, 119.998, 119.2099, 119.1113, 115.46, 110.63...

MS(EI, m/z): 345 (M^+), 316 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 272 (융점, $\text{M}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) $^-$.

C. 8-알릴-1-에틸-7-플루오로-4-옥소-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-아세트산

에탄올 3ml 및 1N NaOH 1ml 중의 에스테르(0.19g, 0.55mmol; 단계 B에 기술된 바와 같이 제조됨)의 용액을 주위 온도에서 밤새 교반시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 Et_2O 와 H_2O 로 분배시킨다. 수성 상을 분리시키고 1N HCl을 사용하여 산성화시킨다. 혼합물을 Et_2O 로 추출한다. 유기 상을 건조(Na_2SO_4)시키고 용매를 제거하여 조 생성물 0.12g을 수득하고, 이를 Et_2O -헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물(0.10g, 55%, 융점 232-234°C, 회백색 고체)을 수득한다.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$ 에 대한 원소 분석:

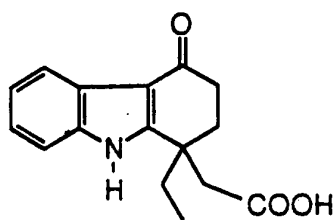
계산치: C, 65.25; H, 5.48; N, 4.23

실측치: C, 64.97; H, 5.45; N, 4.15.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.809 (t, 3H, CCH_2CH_3), 1.99 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.21 (m, 1H, CCH_2CH_3), 2.79 (d, 1H, CCH_2CO), 3.17 (d, 2H, CCH_2CO), 3.66 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.255 (q, 2H, CCH_2O), 4.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05 (m, 1H, ArH), 7.78 (m, 1H, ArH), 11.708 (s, 1H, NH), 12.208 (s, 1H, COOH).

MS(EI, m/z): 331 (M^+), 302 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$) $^+$, 272 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) $^+$.

실시예 9



[1-에틸-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

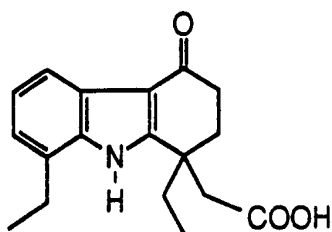
메탄올(10ml) 중의 1-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로-카바졸-1-아세트산[참조: Asselin et al J. Med. Chem., 19, 787-792(1976)](0.289g, 1.12mmol)의 용액에 진한 황산(0.029g)을 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 메탄올을 제거하고 물을 상기 잔사에 가한다. 1N NaOH를 가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 건조(MgSO_4)시키고 오일상 에스테르로 농축시키고, 이를 9:1 테트라하이드로푸란-물(3ml)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(0.130g, 0.574mmol)을 테트라하이드로푸란(1.1ml)에 용해시키고 상기 냉각된 용액에 적가한다. 2시간 후 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 1N NaOH로 수회 세척하며, 건조(MgSO_4)시킨 다음 오일로 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(2% 에틸 아세테이트-메틸렌 클로라이드로 용출시킴)하여 에스테르를 수득하고, 실시예 5의 방법을 이용하여 표제 화합물이 되도록 가수분해시킨다(LiOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$). 백색 고체로서 표제 화합물(0.077g)을 수득한다(융점 214-216°C).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16

실측치: C, 70.54; H, 6.41; N, 5.10.

실시예 10



[1,8-디에틸-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

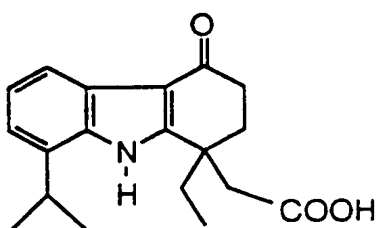
1,8-디에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-1-아세트산[참조: Asselin et al., J. Med. Chem., 19, 787-792(1976)](0.490g, 1.71mmol)을 사용하여 실시예 9의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 분말(0.197g)로서 수득한다(융점 212-214°C).

$C_{18}H_{21}NO_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68

실측치: C, 72.29; H, 7.03; N, 4.61.

실시예 11



[1-에틸-8-이소프로필-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

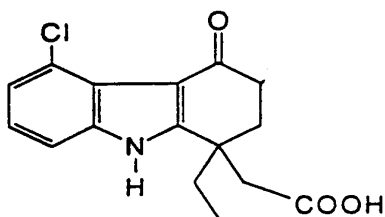
1,8-디에틸-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-1-아세트산[참조: Asselin et al., J. Med. Chem., 19, 787-792(1976)](0.490g, 1.71mmol)을 사용하여 실시예 9의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 연황색 고체(0.027g, 55%)로서 수득한다(융점 240-242°C).

$C_{19}H_{23}NO_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47

실측치: C, 72.24; H, 7.51; N, 4.26.

실시예 12



[1-에틸-5-클로로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

A. [1-에틸-5-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

톨루엔 중의 3-클로로페닐하이드라진(154mmol) 및 메틸 1-에틸-2-옥소사이클로헥산아세테이트(Asselin et al., J. Med. Chem. 19, 787-792(1976)) 27.9g(140.6mmol)의 용액을 43시간 동안 환류시킨다(딘-스타크 트랩). 용매를 제거하여 조 하이드라존 56.5g을 수득하고, 이를 BF_3 에테레이트 17ml를 함유하는 아세트산 300ml에서 1.5시간 동안 환류시킴으로써 폐환시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 얼음/물 750ml에 따라 붓고 Et_2O 3 x 200ml로 추출시킨다. 합한 에테르 추출물을 H_2O 100ml, 0.5N HCl 2 x 115ml, 2.5N NaOH 2 x 100ml(H_2O 100ml를 별개의 층에 가한다) 및 H_2O 115ml로 연속적으로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시킨 다음 증발시켜 적색 액체 39.5g을 수득한다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, CH_2Cl_2 로 용출시킴)하여 5 클로로와 7 클로로 이성체성 에스테르의 1:1 혼합물을 수득하고, 이를 HPLC(헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 분리시켜 순수한 5-클로로 에스테르(융점 101-104°C)를 수득한다(주: 7-클로로 에스테르는 액체이다).

B. [1-에틸-5-클로로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 $0.4C_4H_8O_2$

1-[에틸-5-클로로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르 0.76g(2.49mmol)을

사용하여 실시예 5의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조하고, 이를 백색 고체로서 수득한다(융점 202-205℃).

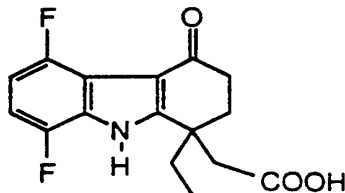
$C_{16}H_{10}ClNO_3 \cdot 0.4C_4H_6O_2$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 61.99; H, 5.68; N, 4.11

실측치: C, 62.19; H, 5.76; N, 3.90.

MS: (EI m/z) $[M]^+$ 305/307

실시예 13



[1-에틸-5,8-디플루오로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

A. [1-에틸-5,8-디플루오로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

메틸-1-에틸-2-옥소-사이클로헥산 아세테이트(Asselin et al J. Med. Chem. 19, 787-792(1976)) 20.6g(0.104mol) 및 2,5 디플루오로페닐하이드라진을 사용하여 실시예 12, 단계 A의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 융점이 97 내지 99℃인 결정성 고체(7.35g, 23%)를 수득한다.

$C_{17}H_{19}F_2NO_2$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 66.44; H, 6.23; N, 4.56

실측치: C, 66.15; H, 6.13; N, 4.42.

B. [1-에틸-5,8-디플루오로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

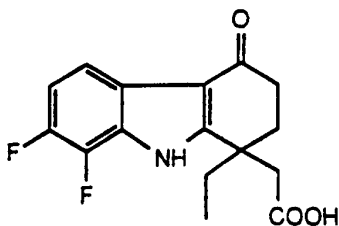
단계 A에서 제조된 에스테르 0.200g(0.622mmol)을 사용하여 실시예 5의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 융점이 226 내지 229℃인 백색 분말(0.095g, 50%)로서 수득한다.

$C_{16}H_{15}F_2NO_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 62.54; H, 4.92; N, 4.56

실측치: C, 62.78; H, 5.07; N, 4.23.

실시예 14



[7,8-디플루오로-1-에틸-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

질소 하에 실온에서 교반된, 벤젠 5ml 및 pH 4의 완충액 5ml 중의 [7,8-디플루오로-1-에틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르(실시예 12, 단계 A의 방법에 따라서 2,3-디플루오로페닐 하이드라진으로부터 제조됨; 0.31g, 1mmol)의 용액에 벤젠(30ml) 중의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(0.522g, 2.3mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 적가한다. TLC가 대략 90% 전환율을 나타내면 4시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 물(25ml), 에틸 아세테이트(50ml) 및 아황산나트륨(10% 용액 10ml)으로 희석시킨다. 이로써 생성된 혼합물을 약 10분 동안(상당한 탈색이 이루어질 때까지) 교반시키고 1N NaOH 용액(20ml)으로 희석시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음(50ml x 3) 용매를 증발시켜 연갈색 분말을 수득한다. 성광 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트:헥산)하여 정제시켜 메틸 에스테르 0.240g(72%)을 수득하고, 이를 가수분해(24시간, MeOH/1N NaOH)한 후에 백색 고체로서 목적하는 생성물 0.200g(90%)을 수득한다(융점 259-261℃).

$C_{16}H_{15}NO_3F_2$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 62.54; H, 4.92; N, 4.56

실측치: C, 62.60; H, 5.16; N, 3.90.

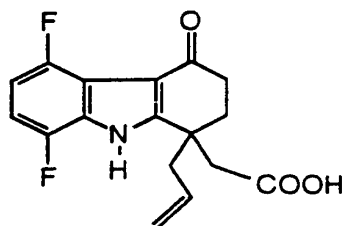
1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.30 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 7.18-7.72 (m, 2H), 2.75-3.05 (dd, 2H), 2.2-

2.6 (m, 4H), 1.88 (m, 2H).

IR(KBr, cm^{-1}): 3240, 2950, 1700, 1660, 1530, 1465

MS(EI m/z): 307, 278, 248.

실시예 15



[1-알릴-5,8-디플루오로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산

A. [1-알릴-5,8-디플루오로-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

톨루엔(200ml) 중의 메틸-1-알릴-2-옥소-사이클로헥산 아세테이트[문헌(J. Med. Chem., 19, 787(1976))과 유사하게 제조됨: 19.68g, 0.094mol]의 용액에 2,5-디플루오로페닐하이드라진(15g, 0.104mol)을 가한다. 물이 단-스타크 트랩에 수집됨에 따라 혼합물을 24시간 동안 환류시킨다. 톨루엔을 제거하고 이 잔사에 빙초산(200ml)과 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(17.34g, 0.122mol)를 가한다. 1시간 동안 환류시킨 후, 혼합물을 얼음(500ml)에 따라 붓고 에테르로 추출시킨다. 합한 추출물을 물, 0.5N HCl, 0.5N NaOH 및 물로 연속적으로 세척하고, 건조(MgSO_4)시키며 암색 오일로 농축시킨다. 이 오일을 두꺼운 실리카겔(5 내지 15% 에테르-헥산으로 용출시킴) 패드 내로 통과시킴으로써 정제하여 오렌지색 오일 8.58g(28%)을 수득하고, 이를 정치시켜 두면 결정화된다(용점 78-80°C).

B. [1-알릴-5,8-디플루오로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

9:1 아세토니트릴-물(20ml) 중의 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ [참조: Bobbitt, J. M., et al., Heterocycles

30:1131(1990)](0.760g, 3.13mmol)의 용액을 9:1 아세토니트릴-물(20ml) 중의 단계 A에 따라서 제조된 에스테르(0.5g, 1.56mmol)의 용액에 적가한다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시킨 다음 용매를 제거한다. 물을 상기 잔사에 가하고 이를 에틸 아세테이트로 추출시키며, 건조(MgSO_4)시킨 다음 고체로 농축시킨다. 고체를 섬광 크로마토그래피(95:5 메틸렌 클로라이드-아세테이트로 용출시킴)하여 정제시켜 백색 고체(0.450g, 86%)를 수득한다(용점 179-181°C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 64.86; H, 5.14; N, 4.20

실측치: C, 64.55; H, 4.98; N, 4.08.

C. [1-알릴-5,8-디플루오로-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산

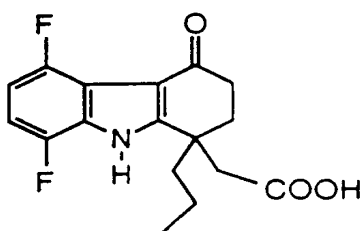
테트라하이드로푸란(6ml) 중의 단계 B에서 제조된 에스테르(0.250g, 0.075mmol)의 용액에 1N 수산화리튬(3ml)을 가하고 혼합물을 밤새 교반시킨다. 용매를 제거한 후, 물을 상기 잔사에 가하고 이를 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 수성 층을 산성화시키고(pH 2) 이로써 생성된 고체를 수집하며, 에틸 아세테이트에 흡수시키고 건조(MgSO_4)시킨 다음 농축시킨다. 잔사를 재결정화시켜(에틸 아세테이트-헥산) 백색 고체 0.120g(50%)을 수득한다(용점 205-206°C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 63.95; H, 4.74; N, 4.39

실측치: C, 63.84; H, 4.57; N, 4.32.

실시예 16



[5,8-디플루오로-4-옥소-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산

A. [5,8-디플루오로-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바줄-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

메탄올(30ml) 중의 실시예 15의 단계 A에 따라서 제조된 에스테르(1.0g, 3.13mmol)와 탄소상 10% 팔라듐(0.050g)의 혼합물을 50psi에서 시작하여 2시간 동안 파르 수소화 장치 상에서 진탕시킨다. 촉매를 제거

하고 여액을 농축시켜 백색 고체 0.940g(94%)을 수득한다(융점 104-106℃).

B. [5,8-디플루오로-4-옥소-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

단계 A의 에스테르 0.855g(2.66mmol)을 사용하여 실시예 15, 단계 B의 방법에 따라서 표제 화합물을 융점이 205 내지 207℃인 백색 고체(0.690g, 77%)로서 제조한다.

$C_{18}H_{19}F_2NO_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 64.47; H, 5.71; N, 4.18

실측치: C, 64.38; H, 5.68; N, 4.10.

C. [5,8-디플루오로-4-옥소-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

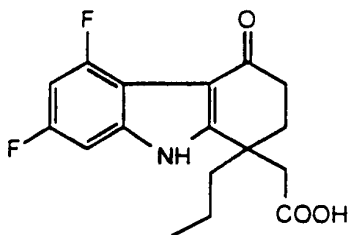
단계 B에서 제조된 에스테르 0.550g(1.64mmol)을 사용하여 실시예 15, 단계 C의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 융점이 236 내지 238℃인 백색 고체(0.271g, 51%)를 수득한다.

$C_{17}H_{17}F_2NO_3$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 63.55; H, 5.33; N, 4.36

실측치: C, 63.34; H, 5.25; N, 4.28.

실시예 17



[5,7-디플루오로-1-프로필-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

A. [5,7-디플루오로-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산 메틸 에스테르

2,5-디플루오로페닐하이드라진 하이드로클로라이드(10mmol), 2-프로필-2-(메톡시카보닐)메틸사이클로헥산온(Asselin et al J. Med. Chem. 19, 787-792(1976); 11mmol) 및 나트륨 아세테이트(12mmol)의 혼합물을, 반응이 완료될 때까지(TLC에 의해 모니터링함) 실온에서 0.5 내지 4시간 동안 메탄올(50ml)에서 교반시킨다. 메탄올을 증발시킨 후, 잔사를 에틸 아세테이트(100ml)에 재용해시키고, 1N HCl(50ml), pH 7의 완충액(50ml), 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 거의 순수한 하이드라존을 수득한다. 후자를 빙초산(20ml)에 용해시키고 보론 트리플루오라이드 에테레이트(10 내지 12mmol)를 가한 후, 신속하게 환류 가열한다. 하이드라존이 완전히 소모될 때까지(통상 20 내지 45분) 환류하에서 지속적으로 교반시킨다. 냉각 후, 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액(100ml)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출한다(2 x 100ml). 합한 유기물을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 에틸 아세테이트를 증발시킨 후에 수득된 조 물질을 석광 크로마토그래피(2 내지 10% EtOAc/헥산)하여 정제하고, 이를 다음 단계에 그 자체로서 사용한다.

B. [5,7-디플루오로-1-프로필-4-옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-(카바졸-1-일)]-아세트산

질소 하에 실온에서 교반된, 벤젠 5ml 및 pH 4의 완충액 5ml 중의 (5,7-디플루오로-1-프로필-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-1-일)-아세트산 메틸 에스테르(0.32g, 1mmol)의 용액에 벤젠(30ml) 중의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(0.522g, 2.3mmol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 적가한다. TLC가 대략 90% 전환율을 나타내면 4시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 물(25ml), 에틸 아세테이트(50ml) 및 아황산나트륨(10% 용액 10ml)으로 희석시킨다. 이로써 생성된 혼합물을 약 10분 동안(상당한 탈색이 이루어질 때까지) 교반시키고 1N NaOH 용액(20ml)으로 희석시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음(50ml x 3) 용매를 증발시켜 연갈색 분말을 수득하고, 이를 석광 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트:헥산)하여 정제시켜 메틸 에스테르 0.210g(63%)을 수득한다. 이를 가수분해(24시간, MeOH/1N NaOH)한 후에 백색 고체로서 목적하는 생성물 0.182g(90%)을 수득한다(융점 250-252℃).

$C_{17}H_{17}NO_3F_2$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 62.54; H, 4.92; N, 4.56

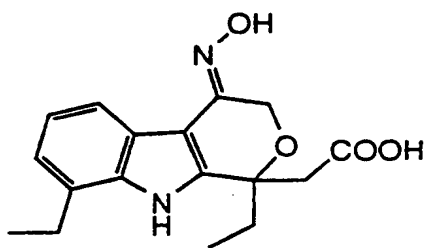
실측치: C, 62.15; H, 5.10; N, 4.24.

1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.2 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 6.8-7.1 (m, 2H), 2.6-2.9 (dd, 2H), 2.0-2.3 (m, 2H), 0.84 (t, 3H).

IR(KBr, cm^{-1}): 3250, 2950, 1700, 1630, 1450.

MS[(-)FAB m/z]: 320.

실시예 18



[1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산

A. [1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산 메틸 에스테르

실시예 4, 단계 B의 에스테르(0.5g, 1.6mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.17g, 2.4mmol) 및 피리딘 25ml를 3.5시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 물에 따라 붓고, CHCl_3 로 추출한다. 이어서, 유기 상을 1.0N HCl, 물, 묽은 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하며, 건조(MgSO_4)시킨 다음 증발시켜 조 고체를 수득하고, 이를 실리카겔 및 셀라이트의 패드를 통하여 여과시킴으로써 정제시킨다. 생성물 0.33g을 고체로서 분리시킨다(용점 188-190°C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48

실측치: C, 65.59; H, 6.80; N, 8.27.

B. [1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산 0.06 메틸 아세테이트

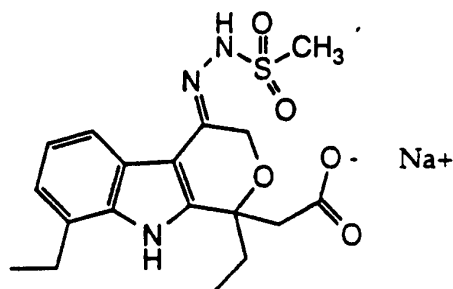
단계 A의 생성물(0.182g, 0.55mmol), K_2CO_3 (0.1g, 0.71mmol) 및 $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 혼합물(10ml-1ml)을 3시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 메탄올을 제거한다. 이러한 반응 혼합물에 H_2O 10ml를 가한 다음 1N HCl을 사용하여 산성화시킨다. 수성 상을 EtOAc 로 추출시키고, 건조(MgSO_4)시키고, 증발시킨 다음 헥산을 사용하여 연마시켜 고체를 수득한다(용점 165-168°C(분해)).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.06\text{EtOAc}$ 에 대한 원소 분석:

계산치: C, 64.38; H, 6.41; N, 8.71

실측치: C, 64.08; H, 6.48; N, 8.21.

실시예 19



[1,8-디에틸-4-(메탄설폰일-하이드라조노)-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산 나트륨 염

A. [1,8-디에틸-4-(메탄설폰일-하이드라조노)-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산 메틸 에스테르

실시예 4, 단계 B의 에스테르(0.5g, 1.6mmol)에 10ml MeOH , 0.4ml 1N HCl 및 0.37ml H_2O 를 가한다. 이 혼합물을 1분 동안 교반시킨 다음 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$ 를 모두 한번에 가한다. 냄새 교반시킨 후, MeOH 를 증발시키고 부가의 물을 가한다. 이러한 수성 상을 CH_2Cl_2 로 2회 추출시킨다. 유기 상을 조 고체로 농축시키고, 용출제로서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-EtOAc}$ 95-5을 사용하여 섬광 크로마토그래피하여 정제시킨다. 생성물 0.33g을 고체로서 수득한다(용점 80-82°C).

MS(EI, m/z): 407(M^+)

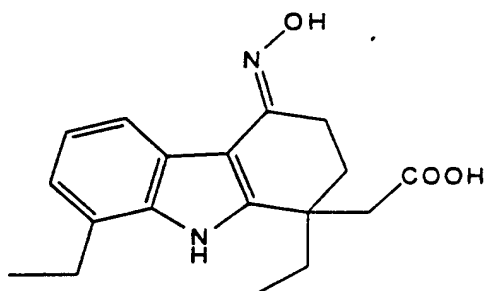
B. [1,8-디에틸-4-(메탄설폰일-하이드라조노)-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌-1-일]-아세트산 나트륨 염

단계 A로부터의 에스테르 0.2g(0.49mmol)을 사용하여 실시예 18, 단계 B의 방법에 따라서 표제 화합물을

제조한다. 에틸 에테르에서 연마하여 생성물 0.12g을 고체로서 수득한다(융점 187-190℃).

MS[(-)FAB m/z]:392(M)⁺

실시예 20



(1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-1-일)-아세트산

실시예 10으로부터의 에스테르를 사용하여 실시예 18의 방법에 따라서 표제 화합물을 제조한다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다(융점 203-206℃).

C₁₈H₂₂N₂O₃에 대한 원소 분석:

계산치: C, 68.77; H, 7.05; N, 8.91

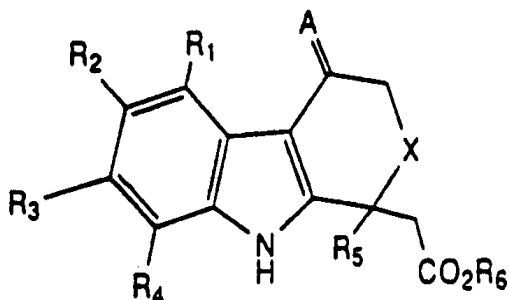
실측치: C, 68.40; H, 7.11; N, 8.82.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



상기식에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알킬닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설폰아미도이고,

R₅는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R₆은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

A는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₆이 수소인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R₅가 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알케닐, 또는 알콕시알킬(여기서, 각

알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다)인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, [1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일]아세트산인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, [1,8-디에틸-4-(메탄설포닐-하이드라조노)-1,3,4,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]인돌-1-일]아세트산 나트륨 염인 화합물.

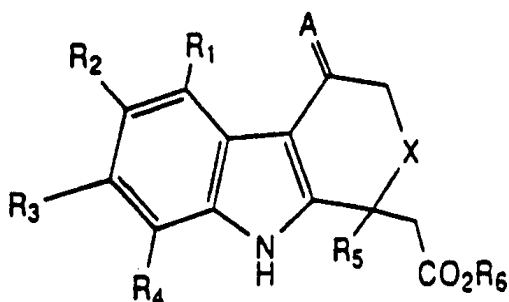
청구항 6

제1항에 있어서, (1,8-디에틸-4-하이드록시이미노-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-1-일)-아세트산인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7

관절염 질환을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 유효량의 다음 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 관절염 질환을 치료하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알킬닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬 아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설포아미도이고,

R_5 는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R_6 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

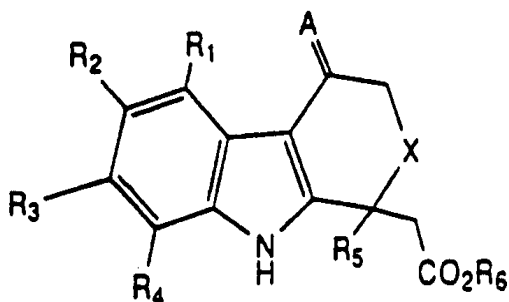
A는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설포닐아미노이다.

청구항 8

결장직장암을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 유효량의 다음 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 결장직장암을 치료하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2

내지 7의 알킬닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설폰아미도이고,

R₅는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R₆은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

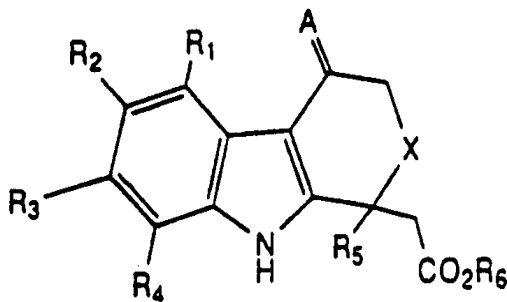
A는 산소 또는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.

청구항 9

알츠하이머병을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 유효량의 다음 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 알츠하이머병을 치료하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알킬닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설폰아미도이고,

R₅는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R₆은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

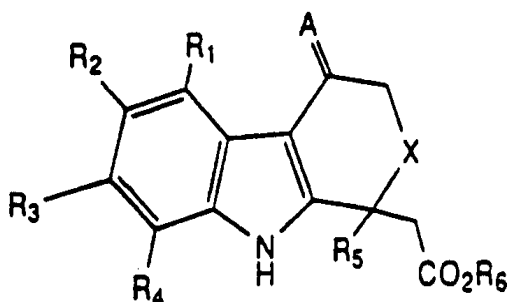
A는 산소 또는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.

청구항 10

다음 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 약제학적 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알키닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬 아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설폰아미도이고,

R_5 는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R_6 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

A는 NZ이고,

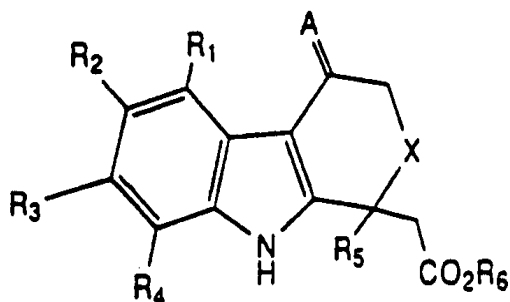
Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.

청구항 11

(a) A가 산소이고 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 화학식 H_2NZ (여기서, Z는 하기 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시켜 A가 NZ이고 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 X가 하기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하거나,

(b) A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 X가 하기 정의된 바와 같고 R_6 이 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐인 화학식 I의 화합물을 가수분해시켜 A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 X가 하기 정의된 바와 같고 R_6 이 수소인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조함을 포함하여, 다음 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 탄소수 2 내지 7의 알키닐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 7 내지 12의 아르알콕시, 트리플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시, 하이드록시, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아미노, 모노- 또는 디-알킬 아미노(여기서, 각 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다), 탄소수 2 내지 6의 알칸아미도, 또는 탄소수 1 내지 6의 알칸설폰아미도이고,

R_5 는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 2 내지 7의 알케닐, 알콕시알킬(여기서, 각 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다) 또는 알킬사이클로알킬(여기서, 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며 사이클로알킬 잔기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다)이며,

R_6 은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 탄소수 2 내지 7의 알케닐이고,

X는 산소 또는 메틸렌이며,

A는 NZ이고,

Z는 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 탄소수 2 내지 7의 카복시알킬옥시, 아릴아미노 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬설폰아미노이다.