

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 487/04

(11) 공개번호 특1999-0077135  
(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호	10-1998-0705272	(87) 국제공개번호	WO 1997/25328
(22) 출원일자	1998년07월09일	(87) 국제공개일자	1997년07월17일
번역문제출일자	1998년07월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR1997/00019		
(86) 국제출원출원일자	1997년01월06일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코		
(30) 우선권주장	96/00192 1996년01월10일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	로오느-푸우렌크 로레르 소시에테 아노님 자끄 사비나 프랑스공화국 앙뜨니 에프-92160 아부뉴 레이몽-아롱 20		
(72) 발명자	알루프 장-골로드 프랑스 빌레뉴브-르-로이 에프-94290 뤼 마르셀-리세르 53 부퀴렐 장 프랑스 드랑시 에프-93700 뤼 드 레망시파시옹 40 다우르 도미니끄 프랑스 오르리 에프-94310 뤼 폴-벨랑-쿠튀리에 65 비스 하르디 장-골로드 프랑스 세르지-생-크리스토프 에프-95800 파사쥬 데 그리오테 1 지모네 파트리크 프랑스 빌르프로 에프-78450 아브뉴 드 노르망디 13 망프르 프랑코 프랑스 리메이-브레방느 에프-94450 플라스 샤토브리앙 3 미나니 세르쥬 프랑스 샤토니-말라브리 에프-92290 아브뉴 드 로벵송 14 네메섹 파트리크 프랑스 티에 에프-94230 뤼 모레파 65		
(74) 대리인	차윤근		

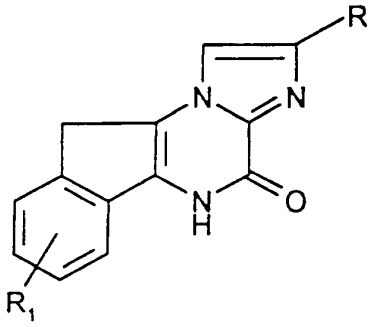
**심사청구 : 없음**

(54) 5에이치, 10에이치-이미다조[1,2-에이]인데노[1,2-이]피라진-4-온 유도체, 이의 제조방법, 이의 중간체 및 이를 함유하는 약제

**요약**

화학식 1의 화합물, 이의 이성체, 라세미체 혼합물, 에난티오머 및 부분입체 이성체 및 이들의 염, 이들의 제조방법, 이들의 중간체, 및 이들 화합물을 함유하는 약제가 기술됨.

## 화학식 1



상기식에서,

R은 수소원자 또는  $-COOH$ ,  $-alk-COOH$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-CH_2-PO_3H_2$ , 또는  $-CH=CH-COOH$  라디칼, 또는 카복시 라디칼로 치환된 페닐 라디칼이고,

$R_1$ 은  $-alk-CN$ ,  $-alk-COOH$ ,  $-alk-Het$ ,  $-alk-PO_3H_2$  또는  $-alk-CO-NH-SO_2R_2$  라디칼이며,

$R_2$ 는 알킬 또는 페닐 라디칼이며,

alk은 알킬 라디칼이며,

Het는 1 내지 9 개의 탄소원자와 O, S, N 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며, 하나 이상의 알킬, 페닐 또는 페닐알킬 라디칼로 임의로 치환되는 포화 또는 불포화 모노 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클이며,

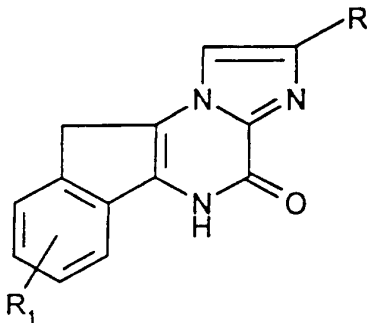
단, ROI 수소원자 또는  $-COOH$  또는  $-PO_3H_2$  라디칼을 나타낼 때,  $R_1$ 은  $-alk-COOH$ 일 수 없다.

화학식 1의 화합물은 귀중한 약리학적 성질을 지니고 있고 퀴스쿠알레이트 수용체로도 알려져 있는  $\alpha$ -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸프로피온산(AMPA) 수용체의 길항제이다. 더욱이, 화학식 1의 화합물은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체의 비-경쟁성 길항제, 및 특이적으로 NMDA 수용체 글라이신 모듈레이터 부위에 대한 리간드이다.

## 명세서

본 발명은 화학식 1의 화합물, 이의 이성체, 라세미체, 에난티오머 및 부분입체 이성체, 이들의 염, 이들의 제조방법, 이들의 중간체 및 이를 함유하는 약제에 관한 것이다.

## 화학식 1



상기식에서,

R은 수소원자 또는  $-COOH$  라디칼,  $-alk-COOH$  라디칼,  $-PO_3H_2$  라디칼,  $-CH_2-PO_3H_2$  라디칼,  $-CH=CH-COOH$  라디칼 또는 카복실 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고,

$R_1$ 은  $-alk-CN$ ,  $-alk-COOH$ ,  $-alk-Het$ ,  $-alk-PO_3H_2$  또는  $-alk-CO-NH-SO_2R_2$  라디칼을 나타내며,

$R_2$ 는 알킬 또는 페닐 라디칼을 나타내며,

alk는 알킬 라디칼을 나타내며,

Het은 1 내지 9개의 탄소원자와 O, S, N중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 하나 이상의 알킬, 페닐 또는 페닐알킬 라디칼로 임의로 치환되는 포화 또는 불포화 모노- 또는 폴리사이클릭 헤테로

사이클을 나타내며,

ROI 수소원자 또는  $-COOH$  또는  $-PO_3H_2$  라디칼을 나타내는 경우에,  $R_1$ 은  $-alk-COOH$ 를 나타낼 수 없다.

달리 언급이 없으면, 상기 정의 및 하기의 정의에서, 알킬 또는 알콕시 라디칼은 직쇄 또는 측쇄에 1 내지 6 개의 탄소원자를 함유한다.

바람직하게는, 치환체  $R_1$ 은 8 또는 9 번 위치에 존재한다.

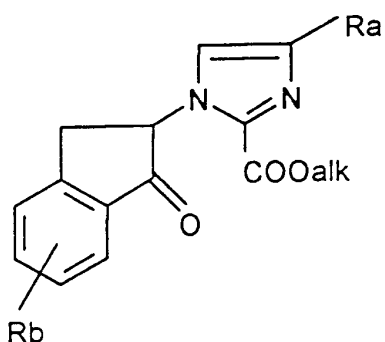
바람직하게는, Het은 테트라졸-5-일 환을 나타낸다.

ROI  $-CH=CH-COOH$  라디칼을 나타내는 화학식 1의 화합물은 이성체 형태(E 및 Z)를 하고 있다. 이러한 이성체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 일부를 이룬다.

ROI  $-alk-COOH$  라디칼을 나타내고/나타내거나  $R_1$ 이  $-alk-CN$ ,  $-alk-COOH$ ,  $-alk-Het$ ,  $-alk-PO_3H_2$  또는  $-alk-CO-NH-SO_2R_2$  라디칼을 나타내는 화학식 1의 화합물의 라세미체, 에난티오머 및 부분 입체 이성체도 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

화학식 1의 화합물은 암모늄 아세테이트의 존재하, 또는 암모니아의 존재하, 또는 암모늄 아세테이트와 암모니아의 존재하, 화학식 2의 유도체의 고리화 반응에 이은 가수분해에 의해 제조할 수 있다.

## 화학식 2



상기식에서,

$R_a$ 는 수소원자 또는  $-COOalk$  라디칼,  $-alk-COOalk'$  라디칼,  $-PO(Oalk)_2$  라디칼,  $-CH_2-PO(Oalk)_2$  라디칼,  $-CH=CH-COOalk'$  라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고,

$R_b$ 는  $-alk-CN$ ,  $-alk-COOalk'$ ,  $alk-PO(Oalk')_2$ ,  $-alk-CO-NH-SO_2R_2$  또는  $-alk-Het$  라디칼을 나타내며,

$alk$  및  $alk'$ 는 알킬 라디칼을 나타내며,

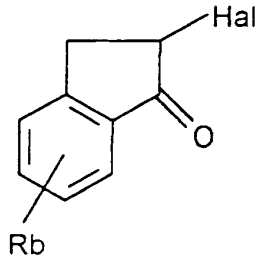
$R_2$  및 Het은 화학식 1에서와 동일한 의미를 지닌다.

Het이 테트라졸릴-5-일 라디칼을 나타내는 경우,  $R_b$ 는 테트라졸이 1 또는 2번 위치에서 벤질 라디칼로 치환되는  $-alk$ -테트라졸-5-일 라디칼을 나타내는 화학식 2의 유도체를 사용하고, 이어서 최종 산물을 탈벤질화하는 것이 바람직하다.

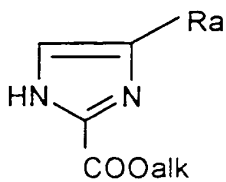
이 고리화 반응은 임의로 메탄올과 같은 저급 지방족 알콜 중의 암모니아 용액 존재하에, 반응매질의 비등온도에서, 아세트산과 같은 유기산에서 바람직하게 수행된다.  $-COOalk$  및  $-PO(Oalk)_2$  작용그룹의 가수분해 및 탈벤질화는 에스테르에서 상응하는 산으로 또는 디알킬포스포네이트에서 상응하는 포스포네이트로 진행시키거나 분자의 나머지에 변형없이 탈벤질화가 가능하도록 하는 임의의 공지 방법에 의해 수행된다. 바람직하게는, 이 과정은  $100^\circ C$ 의 온도에서, 브롬산 또는 염산과 같은 무기산에 의해 수행된다.

화학식 2의 유도체는 화학식 3의 인다논을 화학식 4의 유도체에 작용시켜 수득될 수 있다.

### 화학식 3



### 화학식 4



상기식에서,

Rb는 화학식 2에서와 동일한 의미를 가지거나 -alk-Het' 라디칼을 나타내며(여기서 Het'은 1 또는 2 번 위치에서 벤질 라디칼로 치환된 테트라졸-5-일 라디칼을 나타냄),

Hal은 할로겐 원자(바람직하게는, 염소 또는 브롬)를 나타내며

Ra는 화학식 2에서와 동일한 의미를 가지며,

alk는 알킬 라디칼을 나타낸다.

이 반응은 일반적으로 알콜(예: 메탄올 또는 에탄올), 케톤(예: 아세톤), 방향족 탄화수소(예: 톨루엔), 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매에서 또는 용매 부재하, 임의로는 수소화나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 임의로는 18C6과 같은 크라운 에테르를 이용해, 20°C 내지 반응매질의 비등온도 또는 반응매질의 융점 사이의 온도에서 수행된다.

Ra는 alk가 3급-부틸 라디칼이 아닌 -COOalk 라디칼을 나타내고 Rb는 -alk-CO-NH-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 라디칼을 나타내며 R<sub>2</sub>가 화학식 1에서와 동일한 의미를 가지는 화학식 2의 유도체는 Ra가 alk가 3급-부틸 라디칼이 아닌 -COOalk 라디칼을 나타내고 Rb는 -alk-COOH 라디칼을 나타내는 화학식 2의 유도체를 R<sub>2</sub>가 화학식 1에서와 동일한 의미를 가지는 H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 유도체에 작용시킴으로써 제조될 수 있다.

바람직하게는, 1,1'-카보닐디이미다졸에 의해 활성화된 산 유도체를 이용한다. 이 과정은 일반적으로 R<sub>2</sub>가 알킬 라디칼인 경우에는 테트라하이드로퓨란과 같은 불활성 용매에서, 질소성 유기 염기(예: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]온덱-7-엔)의 존재하에, 20°C 가까운 온도에서, 및 R<sub>2</sub>가 페닐 라디칼인 경우에는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매에서, 알칼리 금속 하이드라이드(예: 수소화나트륨)와 같은 염기의 존재하에, 0 내지 20°C의 온도에서 수행된다.

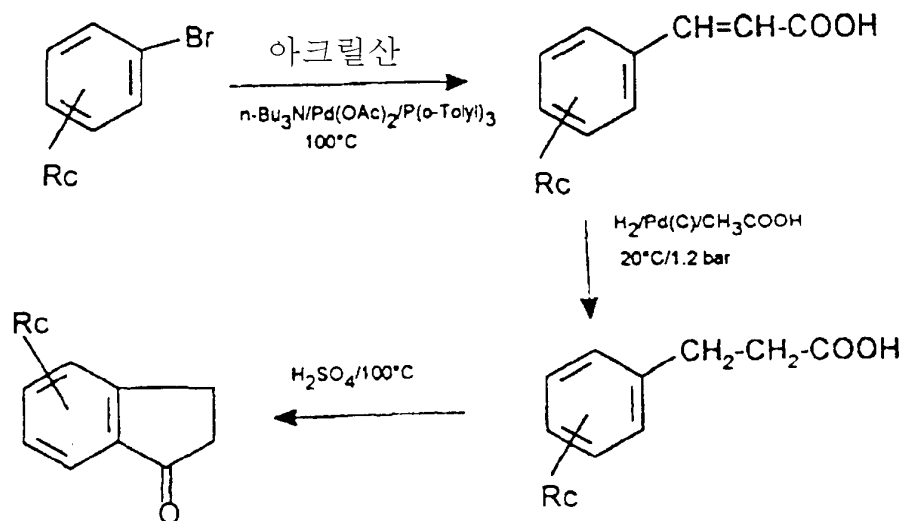
화학식 2의 유도체에서 Ra는 alk가 3급-부틸 라디칼이 아닌 -COOalk 라디칼을 나타내고 Rb는 -alk-COOH 라디칼을 나타내는 화학식 2의 유도체는 Ra는 alk가 3급-부틸 라디칼이 아닌 -COOalk 라디칼을 나타내고 Rb는 -alk-COO-3급-부틸 라디칼을 나타내는 화학식 2의 유도체의 선택적인 탈에스테르화에 의해 수득될 수 있다.

이 반응은 20°C 가까운 온도에서, 디옥산과 같은 불활성 용매 중에, 염산과 같은 무기산에 의해 수행된다.

화학식 3의 유도체는 특허 DE 2, 640, 358 및 실시예에서, 문헌[참조: OLIVIER et al., Bull. Soc. Chim. France, 3092 (1973)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다. 바람직하게는, 상응하는 인다논은 -15°C 및 20°C 가까운 온도에서, 염소-함유 용매(예: 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름) 또는 아세트산과 같은 불활성 용매 중, 브롬 또는 염소와 같은 할로겐화제, 또는 100°C 가까운 온도에서, 디옥산 중, 구리 할라이드에 의하거나 특허 DE 2, 640, 358, EP 346, 107 및 실시예에서, 문헌[참조: K. MORI, Agr. Biol. Chem., 27(1), 22(1963); J. CHAKRAVARTY, Indian J. Chem., 7(3), 215(1969), F. G. HOLLIMAN et al. J. Chem. Soc., 9(1960), D. MUKHOPADHYA et al., J. Indian Chem. Soc., 47(5), 450(1970)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 할로겐화된다.

상응하는 인다논은 실시예에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다. 특히, 방향족 환상에서  $-alk-COOalk'$ ,  $-alk-CN$  또는  $-alk-Het$  라디칼(여기서  $alk$  및  $alk'$ 는 알킬 라디칼임)로 치환된 인다논은 하기의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

### 반응식 1



상기식에서,

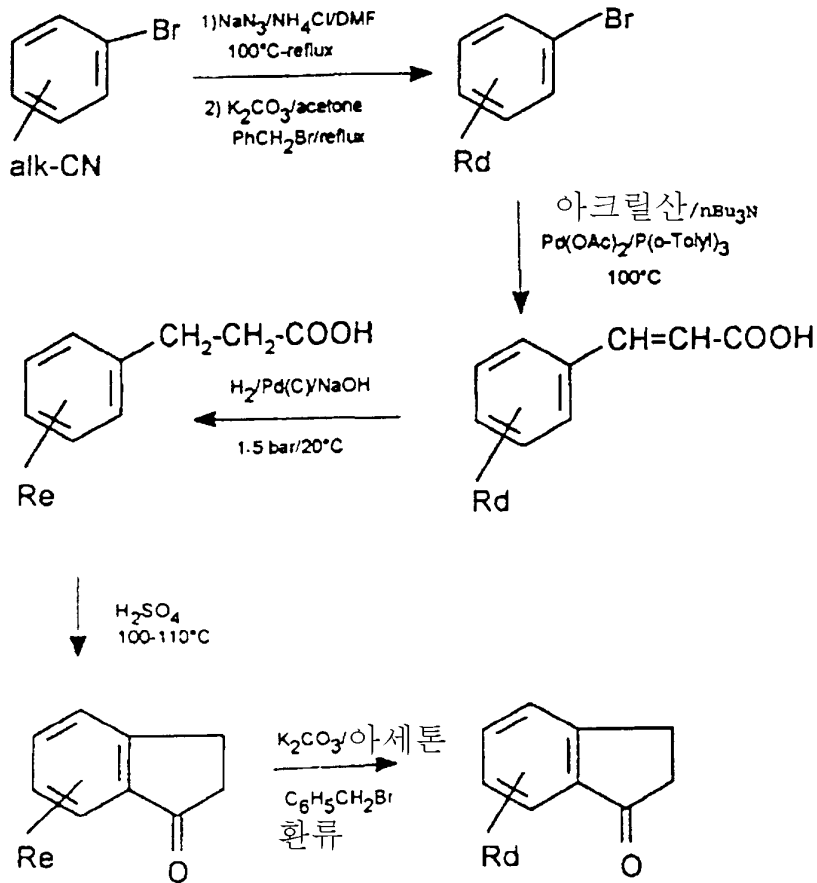
Rc는  $-alk-COOalk'$ ,  $-alk-CN$  또는  $-alk-Het$  라디칼을 나타내고  $alk$  및  $alk'$ 는 알킬 라디칼을 나타낸다. Rc가  $-alk-COOalk'$  라디칼을 나타내는 경우, 이 공정은 20°C의 온도에서, 디클로로메탄 중, 옥살릴 클로라이드 및 저급 지방족 알콜에 의한 에스테르화의 최종 추가 단계를 포함한다. 방향족 환상에서  $-alk-Het$  라디칼로 치환된 브로모벤젠은 -70°C 내지 25°C의 온도에서, 에테르 또는 디메틸포름아미드 중, 방향족 환상에서  $-alk-Br$  라디칼로 치환된 브로모벤젠에 헤테로사이클의 유기금속 유도체(예: 유기리튬 또는 유기마그네슘)를 작용시켜 수득될 수 있다. 헤테로사이클의 유기금속 유도체는 문헌[참조: L. ESTEL et al., J. Heterocyclic Chem., 26, 105 (1989); N.S. NARASIMHAN et al., Synthesis, 957 (1983); A. TURCK et al., Synthesis, 881 (1988); A. J. CLARKE et al., Tetrahedron Lett, 27, 2373 (1974); A. R. KATRITZKY et al., Org. Prep. Procedure Int., 20(6), 585(1988); N. FURUKAWA et al., Tetrahedron Lett, 28 (47), 5845(1987); V. SNIIECKUS, Chem. Rev., 90, 879(1990), L. J. BALDWIN et al., J. Het. Chem., 22(6), 1667(1985), G. QUEGUINER et al., Tetrahedron, 42 (8), 2253(1986), G. QUEGUINER et al., Tetrahedron, 51 (47), 13045 (1995) 및 M. ISHIKURA et al., Heterocycle, 24 (10), 2793(1986)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.  $-alk-Br$ 으로 치환된 브로모벤젠은 문헌[참조: H. GILMAN, J. Org. Chem., 30, 325 (1965), C. H. DEPUY, J. Am. Chem. Soc., 79, 3710(1957), S. A. GLOVER, Tetrahedron, 46 (20), 7247 (1990), J. OKADA, Chem. Pharm. Bull., 31 (9), 3074(1983) 및 C. K. BRADSHER, J. Org. Chem., 46, 4600 (1981)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

$-alk-CN$ 으로 치환된 브로모벤젠은 문헌[참조: PATAI, The chemistry of the cyano group, Wiley, New York, 1970]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

$-alk-COOalk'$ 로 치환된 브로모벤젠은 문헌[참조: LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

방향족 환상에서  $-alk-Het$  라디칼로 치환된 인다논(이 경우 Het은 테트라졸이 1 또는 2 번 위치에서 벤질 라디칼로 치환되는 테트라졸-5-일 라디칼을 나타냄)은 하기 반응식 2에 따라 수득될 수 있다:

## 반응식 2

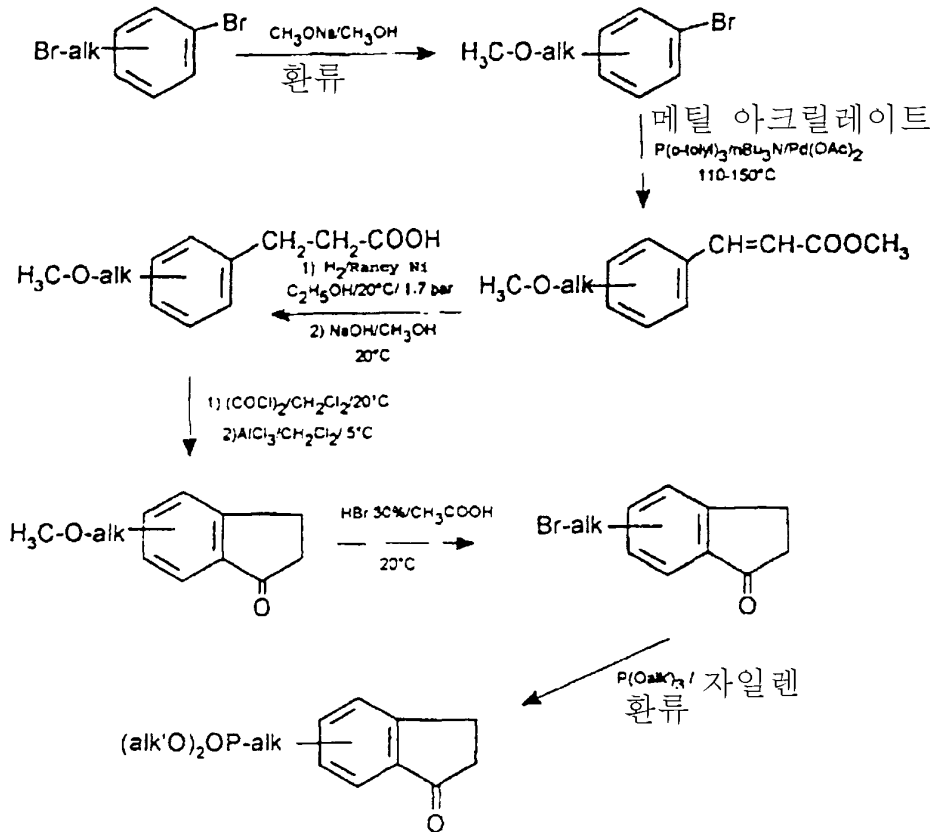


상기식에서,

$\text{Rd}$ 는 테트라졸이 1 또는 2 번 위치에서 벤질 라디칼로 치환되는  $-\text{alk}$ -테트라졸-5-일 라디칼을 나타내고,  $\text{Re}$ 는  $-\text{alk}$ -테트라졸-5-일 라디칼을 나타낸다.

방향족 환상에서  $-\text{alk}-\text{P}(\text{Oalk}')_2$  라디칼로 치환된 인다논은 하기 반응식 3에 따라 수득될 수 있다:

## 반응식 3



상기식에서,

alk 및 alk'는 알킬 라디칼을 나타낸다.

alk가 알킬 라디칼을 나타내고  $\text{R}_2$ 가 화학식 1에서와 동일한 의미를 갖는  $-\text{alk}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_2$  라디칼에 의해 방향족 환상에서 치환된 인다논은  $-\text{alk}-\text{COIm}$  라디칼(여기에서 alk는 알킬 라디칼을 나타내고 Im은 이미다졸 라디칼을 나타냄)로 방향족 환상에서 치환된 인다논을  $\text{R}_2$ 가 화학식 1에서와 동일한 의미를 가지는  $\text{R}_2\text{SO}_2-\text{NHNa}$  유도체와  $0^\circ\text{C}$  가까운 온도에서 축합시킴에 의해 수득될 수 있다. 방향족 환상에서  $-\text{alk}-\text{COIm}$  라디칼로 치환된 인다논은  $20^\circ\text{C}$  가까운 온도에서, 테트라하이드로퓨란 중, 카보닐이미다졸에  $-\text{alk}-\text{COOH}$  라디칼로 치환된 인다논을 작용시켜 수득될 수 있다.  $\text{R}_2-\text{SO}_2-\text{NHNa}$  유도체는  $20^\circ\text{C}$  가까운 온도에서, 테트라하이드로퓨란 중, 화학식  $\text{R}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 의 유도체에 수소화나트륨을 작용시켜 수득될 수 있다.

Ra는 수소원자 또는  $-\text{COOalk}$  라디칼을 나타내는 화학식 4의 유도체는 문헌[참조: P. S. BRANCO et al., Tetrahedron, 48 (30), 6335 (1992)] 및 특허 US 3, 600, 399에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

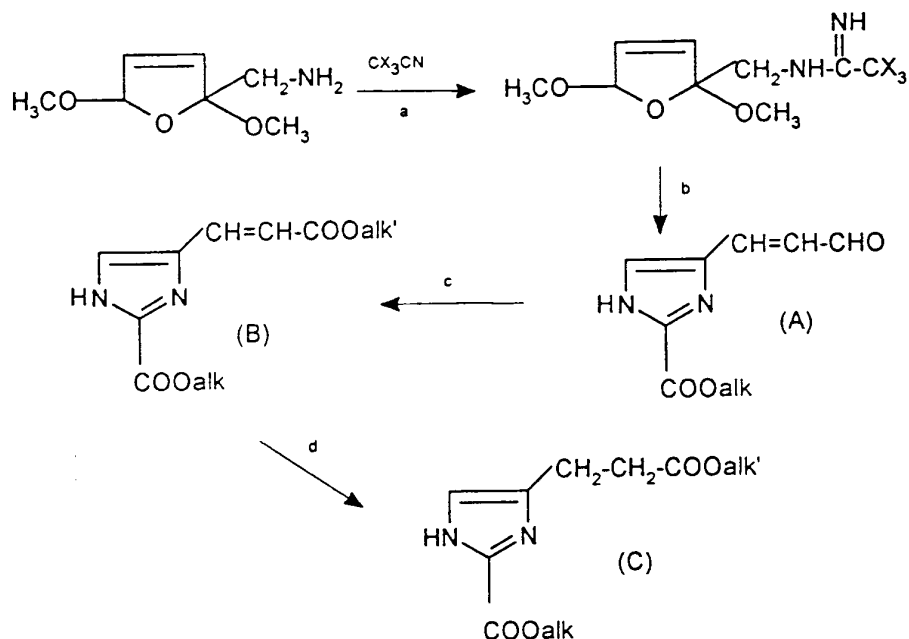
Ra가  $-\text{PO}(\text{Oalk})_2$ 를 나타내는 화학식 4의 유도체는  $20$  내지  $50^\circ\text{C}$ 의 온도에서, 클로로포름 중 디알킬 에틸릴 포스포네이트에 알킬 (하이드록시아미노)이미노아세테이트를 작용시켜 수득될 수 있다. 알킬(하이드록시아미노)이미노아세테이트는 문헌[참조: W.K. WARBURTON, J. Chem. Soc. (C), 1522 (1966)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있고 디알킬 에틸릴포스포네이트는 실시예 및 문헌[참조: D. T. MONAGHAN et al., Brain Res., 278, 138 (1983)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

Ra가  $-\text{alk}-\text{COOalk}'$  라디칼,  $-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{Oalk})_2$  라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼인 화학식 4의 유도체는 신규하고 이의 제조방법과 함께 본 발명의 일부를 형성한다. 이는 반응매질의 비등 온도에서, 나트륨 아세테이트의 존재하에, 일반적으로는 아세트산에서, 무기산과의 염 형태(예: 하이드로클로라이드)의  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Rf}$ 를  $\text{alkOCC}(=\text{NH})-\text{Sal}'$ ,  $\text{BF}_4\text{H}$ (여기서 alk 및 alk'는 알킬 라디칼을 나타냄)에 작용시켜 수득될 수 있으며, 이때 Rf는  $-\text{alk}-\text{COOalk}'$  라디칼,  $-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{Oalk})_2$  라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타낸다. Rf가  $-\text{alk}-\text{COOalk}'$ 를 나타내는, 무기산과의 염(예: 하이드로클로라이드) 형태를 한  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Rf}$  유도체는 문헌[참조: D.E. ORR et al., Chem. Ind. (London), 392 (1983)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다. Rf가  $-\text{CH}_2-\text{PO}(\text{Oalk})_2$ 를 나타내는 무기산과의 염(예: 하이드로클로라이드) 형태를 한  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Rf}$ 는 alk가 알킬 라디칼인  $\text{H}_3\text{C}-\text{PO}(\text{Oalk})_2$ 를 아미노 작용그룹이 예를 들어 3급-부톡시카보닐 라디칼에 의해 보호되고 산 작용그룹이 1,1'-카보닐디이

미다졸에 의해 활성화되는  $H_2N-alk-COOH$ 에 예를 들어 부틸리튬의 존재하에,  $-75^\circ C$ 의 온도에서 테트라하이드로퓨란에서 작용시킨 다음  $20^\circ C$  가까운 온도에서, 디옥산 중, 염산과 같은 무기산에 의한 아민 작용그룹의 방출에 의해 수득될 수 있다. Rf가 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐을 나타내는  $H_2N-CH_2-CO-Rf$  유도체는 특허 EP 52442 또는 문헌[참조: MINORU SUZUKI, J. Pharm. Soc. Japan, 72, 305 (1952)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.  $alkOOC-C(=NH)-Salk'$ ,  $BR_4H$  유도체는 문헌[참조: H. YAMANAKA et al., Chem. Pharm. Bull., 31 (1), 4549 (1983)]에 기술된 방법의 적용 또는 응용에 의해 수득될 수 있다.

Ra가  $-CH=CH-COOalk'$  또는  $-alk$ (직쇄 중 2C)- $COOalk'$  라디칼을 나타내는 화학식 4의 유도체는 신규하고 이의 제조방법과 함께 본 발명의 일부를 형성한다. 이는 하기 반응식 4에 따라 수득될 수 있다:

#### 반응식 4



상기식에서,

alk 및 alk'는 알킬 라디칼을 나타내고,

X는 할로겐 원자(바람직하게는 염소 또는 불소) 또는 알콕시 라디칼을 나타낸다.

단계 a에서, 반응은 일반적으로  $-78^\circ C$  내지 반응매질의 비등온도 범위의 온도에서, 에테르(예: 테트라하이드로퓨란)와 같은 불활성 용매에서 수행된다.

단계 b에서, 무기 또는 유기산 및 그 다음 지방족 알콜(1-6C)을 반응시킨다. 이 반응은  $-20^\circ C$  내지 반응매질의 비등온도 범위의 온도에서 수행된다. 유기산의 경우, 임의로는 염소-함유 용매(예: 디클로로에탄) 또는 포름산(96%)과 같은 불활성 용매에서 트리플루오로아세트산이 사용될 수 있다. 무기산의 경우, 진한 수성 염산 또는 진한 수성 황산이 사용될 수 있다.

단계 c에서, 과황산의 존재하에 지방족 알콜(직쇄 또는 측쇄에서 1-6C)을 반응시킨다. 이 반응은 일반적으로 10 내지  $15^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 문헌[참조: Nishihara, A. and Kubora, I. (J. Org. Chem., 33, 2525, (1968), 과정 A)]에 기술된 방법에 따라 과황산이 수득될 수 있다.

단계 d에서, 유도체(B)를 수소화시킨다. 이러한 수소화는 일반적으로 에틸 아세테이트 또는 아세트산 또는 이 2 용매의 혼합물과 같은 불활성 용매에서, 수소에 의해, 1 내지 2 바의 압력에서, 팔라듐화된 목탄의 존재하에,  $20^\circ C$  가까운 온도에서 수행된다.

상기 반응식의 유도체 (A)는 신규하고 이의 제조방법과 함께 본 발명의 일부를 형성한다.

ROI  $-alk-COOH$  라디칼을 나타내고 alk가 직쇄에 2 개의 탄소원자를 함유한 알킬 라디칼인 화학식 1의 화합물은 ROI  $-CH=CH-COOH$  라디칼을 나타내는 화학식 1의 상응하는 화합물의 수소화에 의해 제조될 수 있다.

이 반응은 분자의 나머지에 영향을 미침이 없이 아크릴 유도체를 수소화 할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 특히, 이 반응은 3 내지 8 바의 압력에서, 팔라듐화 목탄과 같은 수소화 촉매의 존재하에, 수성 수산화나트륨 용액 중, 30 내지  $50^\circ C$ 의 온도에서, 수소에 의해 수행된다.

ROI 카복실 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내는 화학식 1의 화합물은 페닐 라디칼이 시아노 라디칼로 치환된 상응하는 유도체의 가수분해에 의해 제조될 수도 있다.

이 반응은 바람직하게는 수성 매질 중, 반응매질의 비등온도에서, 염산과 같은 무기산에 의해 수행된다.

화학식 1의 화합물은 예를 들면 결정화, 크로마토그래피 또는 추출과 같이 일반적으로 공지된 방법에 의해 정제될 수 있다.

화학식 1 화합물의 에난티오머는 예를 들면 문헌[참조: W.H. PIRCKLE et al., *Asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983)]에 따른 키랄 컬럼상의 크로마토그래피에 의한 라세미체의 분해 또는 키랄 전구체로부터의 합성에 의해 수득될 수 있다.

화학식 1 화합물의 이성체 및 부분 입체 이성체는 예를 들면 결정화 또는 크로마토그래피에 의한 일반적인 공지 방법에 의해 분리될 수 있다.

염기성 잔기를 함유한 화학식 1의 화합물은 임의로 무기 또는 유기산을 이용해 알콜, 케톤, 에테르 또는 염소-함유 용매와 같은 유기 용매내의 이러한 산의 작용에 의해 첨가 염으로 전환될 수 있다.

산성 잔기를 함유한 화학식 1의 화합물은 임의로 그 자체로 공지된 방법에 의해 질소-함유 염기를 이용해 금속 염 또는 첨가 염으로 전환될 수 있다. 이러한 염은 용매내에서, 화학식 1의 화합물에 금속(예: 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속) 염기, 암모니아, 아민 또는 아민 염을 작용시켜 수득될 수 있다. 형성된 염은 일반적인 방법에 의해 분리된다.

이러한 염 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

약학적으로 허용되는 염의 예로는, 무기 또는 유기산(아세트레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 벤조에이트, 푸마레이트, 말리에이트, 옥살레이트, 메탄설포네이트, 이세티오네이트, 테오필린아세테이트, 살리실레이트, 메틸렌-비스- $\beta$ -옥시나프토에이트, 클로로하이드라이드, 설페이트, 나이트레이트 및 포스페이트)과의 첨가 염, 알칼리 금속(나트륨, 칼륨 및 리튬) 또는 알칼리-토금속(칼슘 및 마그네슘) 염, 암모늄 염, 질소-함유 염기(에탄올아민, 트리메틸아민, 메틸아민, 벤질아민, N-벤질- $\beta$ -펜에틸아민, 염소, 아르기닌, 루이신, 라이신, N-메틸글루카민)의 염이 언급될 수 있다.

화학식 1의 화합물은 유용한 약리학적 특성을 지닌다. 이러한 화합물은 퀴스쿠알레이트 수용체로도 알려져 있는  $\alpha$ -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸레프로피온산(AMPA) 수용체의 길항제이다.

또한, 화학식 1의 화합물은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체의 비-경쟁성 길항제이고, 좀더 상세히 말하면, 이는 NMDA 수용체의 글라이신 조절 부위에 대한 리간드이다.

따라서 이 화합물은 혈전 색전증 및 출혈 쇼크와 같은 뇌혈관성 장애, 심장 박동 정지, 동맥 저혈압증, 심장, 혈관 또는 폐 외과 수술 또는 심각한 저혈당증에 이은 모든 허혈증(병소 또는 총체적인 허혈증)을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 이는 또한 분만 전후 또는 이후의 혼란, 고압 또는 뇌척수 장애 중 어느 것이든 간, 무산소증에 의한 증상의 치료에 유용하다. 이 화합물은 또한 신경퇴행성 질환, 헌팅턴 무도병, 알쯔하이머병 및 기타 치매, 근위축성 측색 경화증 또는 기타 운동 뉴런 질환, 올리브교소뇌피질 위축증 및 파킨슨씨병의 진행을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 이 화합물은 또한 진통제(DICKENSON et al., *Neurosci. Letters*, 121, 263 (1991)), 소염제(SLUTA et al., *Neurosci. Letters*, 149, 99-102 (1993)), 식욕감퇴 억제제(SORRELS et al., *Brain Res.*, 572, 265 (1992)), 항-편두통제, 제독제와 같이 대뇌 또는 척추 장애, 내이(R. PUJOL et al., *Neuroreport*, 3, 299-302(1992)) 또는 망막(J.L. MONSINGER et al., *Exp. Neurol.*, 113, 10-17 (1991))의 변성과 연관된 외상, 이명, 불안(KEHNE et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 193, 283 (1991)), 우울증(TRULLAS et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 185, 1 (1990)), 정신 분열증(REYNOLDS, *TIPS*, 13, 116(1992)), 투렛 증후군, 간성뇌장애, 수면 장애, 집중력 결핍장애, 호르몬-상태 장애(GH 또는 LH의 과분비, 코티코스테론의 분비)의 치료 및 NMDA 또는 AMPA 수용체 길항제인 신경독 또는 기타 물질, 및 바이러스 뇌막염 및 뇌염, AIDS(LIPTON et al., *Neuron*, 7, 111 (1991)), 광견병, 흥억 및 파상풍(BAGETTA et al., *Br. J. Pharmacol.*, 101, 776 (1990))과 같은 바이러스 질환과 관련된 신경 손상에 의한 중독을 치료하기 위해, 간질발작 및/또는 경련 증세에 대해 사용될 수 있다. 이 화합물은 또한 약물 및 알콜 투약 중지 증세에 대한 후천성 내성 및 의존성의 예방 및 아편제, 바비투레이트, 암페타민 및 벤조디아제핀에 대한 후천성 내성 및 의존성의 억제에 유용하다. 이는 또한 미토콘드리아 근증과 같은 미토콘드리아 이상과 연관된 결핍증, 레버 증후군, 웨르니케 뇌질환, 레트 증후군, 호모시스테인혈증, 과프롤린혈증, 하이드록시부티릭-아미노산노증, 납중독성 뇌장애 (만성 납 중독) 및 설페이트 옥시다제 결핍증의 치료에 이용될 수 있다.

AMPA 수용체에 대한 화학식 1 화합물의 친화성을 쥐 대뇌 피막(문헌[참조: HONORE et al., *Neuroscience letters*, 54, 27 (1985)]에 대한 [ $^3$ H]-AMPA의 특이적인 결합의 길항작용을 연구함으로써 측정한다. [ $^3$ H]-AMPA를 단백질 0.2 mg의 존재하에 4°C에서 30 분간 10 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 100 mM KSCN, pH 7.5에서 배양한다. L-글루타메이트 1 mM의 존재하에 비특이 결합을 측정한다. PHARMACIA 여과기상에서 여과에 의해 결합된 방사능을 분리한다(인쇄된 필터메이트 A). 이러한 산물의 억제 활성은 100  $\mu\text{M}$  이하이다.

NMDA 수용체와 연결된 글라이신 부위에 대한 화학식 1 화합물의 친화성을 문헌[참조: T. CANTON et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, 812 (1992)]에 기술된 방법에 따라 쥐 대뇌 피막에 대한 [ $^3$ H]-DCKA의 특이 결합의 길항작용을 연구하여 측정한다. [ $^3$ H]-DCKA(20 nM)를 단백질 0.1 mg의 존재하에 4°C에서 30 분간 50 mM HEPES 완충액, pH 7.5에서 배양한다. 글라이신 1mM의 존재하에 비특이 결합을 측정한다. 결합된 방사능을 와트만 GF/B 여과기상에서 여과에 의해 분리한다. 이 산물의 억제 활성은 100  $\mu\text{M}$  이하이다.

화학식 1의 화합물은 낮은 독성을 가진다. 마우스에서 IP 루트에 의한 LD50은 50 mg/kg 이상이다.

## 실시예

하기 실시예는 본 발명을 설명한다.

#### 화학적 4의 중간체의 제조

##### 실시예 A: 에틸 4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트

클로로포름 20 ml 및 트리에틸아민 1.4 ml 중 에틸 (하이드록시아미노)이미노아세테이트 1.2 g 용액을 10 °C 가까운 온도로 냉각하고 클로로포름 5 ml 중 디에틸 에틸닐포스포네이트 1.54 g 용액을 적가한다. 반응매질을 밤새 20 °C 가까운 온도에서 교반하고, 디에틸 에틸닐포스포네이트 0.15 g으로 보충한 다음 50 °C 가까운 온도에서 1 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 50 ml로 보충하고 포화 염화나트륨 용액 3 x 40 ml로 세척한다. 유기상을 회전 증발기에서 증발시키고 증발 잔사를 에틸 에테르 40 ml로 보충한 다음 여과한다. 여액을 회전 증발기에서 증발시켜 황색 오일(2.4 g)을 제공한다. 자일렌 20 ml를 이 오일에 첨가하고 혼합물을 환류에서 20 시간동안 가열한다. 액상을 다른 곳으로 옮기고 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사를 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 컬럼상에서 크로마토그래피에 의해 정제한다. 에틸 4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트 0.5 g을 황색 오일의 형태로 수득한다[질량 스펙트럼(전자 충격) m/z 276(M<sup>+</sup>), 247(276-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>)<sup>+</sup>, 231(276-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O)<sup>+</sup>, 204 (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P)<sup>+</sup>, 157(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P)<sup>+</sup>].

에틸 (하이드록시아미노)이미노아세테이트를 문헌[참조: W. K. WARBURTON, J. Chem. Soc. (C), 1522 (1966)]에 기술된 것과 같이 합성할 수 있다.

디에틸 에틸닐포스포네이트를 문헌[참조: D. T. MONAGHAN et al., Brain res., 278, 138 (1983)]에 기술된 것과 같이 합성할 수 있다.

##### 실시예 B: 에틸 4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트

에틸 (에틸티오)이미노아세테이트 테트라플루오로보레이트 2.5 g, 아세트산 110 ml, 에틸 4-아미노아세토아세테이트 하이드로클로라이드 1.8 g 및 나트륨 아세테이트 1.64 g의 혼합물을 95 °C 가까운 온도에서 3 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 불용성 물질을 아세트산 3 x 5 ml로 세척한다. 여액을 회전 증발기에서 증발시키고 증발 잔사에 디클로로메탄 75 ml를 보충한다. 유기 용액을 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과시킨 다음 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사(1.86 g)를 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 컬럼상에서 크로마토그래피시켜 정제한다. 에틸 4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트 1.5 g을 88 °C에서 용융되는 적황색 고체 형태로 수득한다.

에틸 (에틸티오)이미노아세테이트 테트라플루오로보레이트를 문헌[참조: H. YAMANAKA et al., Chem. Pharm. Bull., 31(1), 4549 (1983)]에 기술된 바와 같이 합성할 수 있다.

에틸 4-아미노아세토아세테이트 하이드로클로라이드를 문헌[참조: D. E. ORR 및 A. J. MIAH, Chem, Ind. (London), 392 (1983)]에 기술된 바와 같이 합성할 수 있다.

##### 실시예 C: 디에틸 2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트

메틸렌 클로라이드 10 ml 중 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 2.85 g 용액을 20 °C에서 15 분에 걸쳐, 메틸렌 클로라이드 50 ml 중 에틸 티오옥사메이트 1.33 g 용액에 적가한다. 동일한 온도에서 16 시간 동안 교반시킨 후, 용액을 감압하에 농축건고한다. 수득된 산물을 아세트산 10 ml에 용해시키고 아세트산 10 ml 중 디에틸 글리실메틸포스포네이트 하이드로클로라이드 2.7 g 및 나트륨 아세테이트 1.64 g 용액을 연속하여 첨가한다. 혼합물을 95 °C 가까운 온도에서 3 시간 동안 교반하고, 20 °C로 냉각한 후, 생성된 불용성 물질을 여과에 의해 분리하고 총 아세트산 30 ml로 두 번 세척한다. 여액 및 세척액을 합하고 감압하에 농축건고한다. 수득된 산물을 에틸 아세테이트에 이은 에틸 아세테이트 및 메탄올(용적부 90-10) 혼합물로 용출하는 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피시킨다. 예측된 산물을 함유한 분획을 섞고 감압하에 농축건고시킨 다음 디에틸 2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트 2 g을 적색 오일 형태로 수득한다[CDCl<sub>3</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, ppm δ (250 MHz): 1.50(6H, t, J = 6 Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 1.60(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.50(2H, d, J = 20 Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.27 및 3.78(각각 1H, m, CH<sub>2</sub>), 3.90(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.30(4H, q, J = 6 Hz, P(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.60(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.40(1H, s, 이미다졸 CH), 12.0(1H, s, NH)].

디에틸 글리실메틸포스포네이트 하이드로클로라이드를 하기의 방법에 따라 제조할 수 있다: 8N 하이드로클로릭 디옥산 용액 11 ml를 10 분에 걸쳐, 디옥산 30 ml 중 디에틸 N-(t-부톡시카보닐)글리실메틸포스포네이트 3.41g 용액에 적가한다. 혼합물을 동일한 온도에서 3 시간 동안 교반한 다음 40 °C에서 감압하에 농축건고한다. 수득된 산물을 총 무수 에틸 에테르 225 ml에서 3회 현탁시키고 상등액의 제거 후 건조한다. 디에틸 글리실메틸포스포네이트 하이드로클로라이드 2.7 g을 고무질 산물의 형태로 수득한다[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300 K, ppm δ (250 MHz): 1.25(6H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.52(2H, d, J = 20 Hz, PCH<sub>2</sub>), 4.00(2H, s, NCH<sub>2</sub>CO), 4.10(4H, q, J = 6 Hz, P(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 8.55(1H, s, NH<sub>2</sub>)].

디에틸 N-(t-부톡시카보닐)글리실메틸포스포네이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다: 1,1'-카보닐디이미다졸 8.1 g을 20 °C에서 10 분에 걸쳐 무수 테트라하이드로퓨란 200 ml 중 N-(t-부톡시카보닐)글라이신 8.75 g 용액에 첨가한다. 혼합물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하여 용액 A를 수득한다. 헥산 중 n-부틸리튬 1.6 M 용액 200 ml를 -75 °C에서 아르곤 대기하에 45 분에 걸쳐 무수 테트라하이드로퓨란 400 ml 중 디에틸 메틸포스포네이트 45.6 g 용액에 첨가한다. 혼합물을 동일한 온도에서 75 분간 교반하여 백색 현탁액 B를 수득한다. 용액 A를 아르곤 대기하에 40 분에 걸쳐 -75 °C에서 유지된 현탁액 B에 적가한다. 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 및 -30 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 아세트산 1.75 ml로 보충하며, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 1 l에 부은 다음 총 에틸 아세테이트 2100 ml로 3회 추출한다. 유기 추출물을 섞고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키며, 여과한 다음 감압하에 40 °C에서 농축건고한다. 수득된 산물(23.6 g)을 에틸 아세테이트로 용출하는 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피시킨다. 예측된 산물을 함유한 분획을 섞고 감압하에 농축건고시켜 디에틸 N-(t-부톡시카보닐)글리실메

틸포스포네이트 6.7g을 무색 오일 형태로 수득한다[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T = 300 K, ppm δ (200 MHz): 1.25(6H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.40(9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.27(2H, d, J = 20 Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.92(2H, d, J = 6 Hz, NCH<sub>2</sub>CO), 4.10(4H, q, J = 6 Hz, P(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.05(1H, t, J = 6 Hz, NH)].

실시예 D: 에틸 4(5)-(2-에톡시카보닐에틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트

에틸 아세테이트 200 ml 및 아세트산 2 ml 중 에틸 (E)-4(5)-(2-에톡시카보닐비닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 4.2 g 용액을 20 °C 가까운 온도 및 1.5 배에 가까운 압력에서 10% 팔라듐화 목탄 1g의 존재하에 2 시간 동안 수소화시킨다. 반응 혼합물을 여과시키고 회전 증발기에서 증발시킨다. 에틸 4(5)-(2-에톡시카보닐에틸)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 3.9 g을 87°C에서 용융하는 백색 고체의 형태로 수득한다 [CDCl<sub>3</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T = 300 K, ppm δ (250 MHz): 1.16(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.30(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.65(2H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.81(2H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.06(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.29(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.02(1H, s, 이미다졸 CH)].

실시예 E: 에틸 (E)-4(5)-(2-에톡시카보닐비닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트

문헌[참조: Nishihara, A. 및 Kubota, I. (J. Org. Chem., 33, 2525 (1968), 과정 A)]에 기술된 방법에 따라 갖 제조된 과황산 260 g(0.05 mol)을 에탄올 500 ml 중 에틸 (E)-4(5)-(3-옥소프로페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 9.7 g 용액에 적가하고, 10 내지 15 °C로 냉각한다. 이 온도에서 교반을 1 시간 30 분 동안 계속한다. 반응매질을 얼음 위에 붓고, 탄산나트륨 용액으로 중화시킨 다음 에틸 아세테이트 2 x 750 ml로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘상에서 건조하고 회전 증발기에서 증발시킨다. 에틸 (E)-4(5)-(2-에톡시카보닐비닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 8.2 g을 161 °C에서 용해하는 황색 고체 형태로 수득한다[CDCl<sub>3</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 + AcOH, T = 300 K, ppm δ (250 MHz): 1.27(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.20(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.39(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.55(1H, d, J = 16 Hz, 에틸렌 CH), 7.40(1H, s, 이미다졸 CH), 7.55(1H, d, J = 16 Hz, 에틸렌 CH)].

실시예 F: 에틸 (E)-4(5)-(3-옥소프로페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트

아르곤 대기하에 디클로로메탄 80 ml 중 (+/-)-(2,5-디히드로-2,5-디메톡시피롤란-2-일메틸)-(1-이미노-2,2,2-트리클로로에틸)아민 80 g 용액을 교반된 트리플루오로아세트산 80 ml에 적가하고 -15°C로 냉각한다. 20 °C 가까운 온도에서 22 시간 동안 교반을 계속한다. 에탄올 250 ml을 첨가하고 혼합물을 환류에서 가열한다. 디클로로메탄을 증류시켜 제거한 다음 환류에서 3 시간 30 분 동안 계속 가열한다. 냉각 후, 반응매질을 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트 3 x 500 ml로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘상에서 건조하고 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사를 에틸 아세테이트로 실리카상에서 여과에 의해 정제한 다음, 디에틸 에테르에서 분쇄한다. 에틸 (E)-4(5)-(3-옥소프로페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 9 g을 151 °C에서 녹는 황색 고체 형태로 수득한다[DMSO 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T = 300 K, ppm δ (300 MHz): 1.35(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.39(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.55(1H, 광범위 s, 에틸렌 CH), 7.45(1H, d, J = 16 Hz, 에틸렌 CH), 7.75(1H, s, 이미다졸 CH)].

하기의 방법에 의해

(+/-)-(2,5-디히드로-2,5-디메톡시피롤란-2-일메틸)-(1-이미노-2,2,2-트리클로로에틸)아민을 제조할 수 있다: 아르곤 대기하에 시판 (+/-)-2,5-디히드로-2,5-디메톡시피롤란아민 50 g을 테트라하이드로피롤란 80 ml 중 2,2,2-트리클로로아세트나이트릴 45.4 g 용액에 적가하고, 교반시킨 다음 -70 °C 가까운 온도로 냉각한다. 20 °C 가까운 온도에서 2 시간 동안 계속 교반한다. 반응매질을 에틸 아세테이트 300 ml로 보충하고 식염수 2 x 100 ml로 세척한다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고 회전 증발기에서 증발시킨다. (+/-)-(2,5-디히드로-2,5-디메톡시피롤란-2-일메틸)-(1-이미노-2,2,2-트리클로로에틸)아민 81.5 g을 점성 무색 오일의 형태로 수득한다[CDCl<sub>3</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T = 300 K, ppm δ (200 MHz): 부분입체 이성체 50/50 혼합물: 3.05 및 3.10(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.35(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.2 내지 3.8(2H, m, NCH<sub>2</sub>), 5.35 및 5.65(1H, s, OCH), 5.70 내지 6.10(2H, m, 2 에틸렌성 CH), 7.0 내지 7.20(1H, s, NH)].

실시예 G: 에틸 4(5)-(4-카브에톡시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트

20 °C에서 에틸렌 클로라이드 10 ml 중 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 2.85 g 용액을 메틸렌 클로라이드 50 ml 중 에틸 티오옥사메이트 1.33 g 용액에 10분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 20 °C 가까운 온도에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압(15 mm Hg; 2 kPa)하에 40°C에서 농축 건조한다. 잔사(3.4 g)를 아세트산 20 ml 및 에틸 4-글리실벤조에이트 하이드로클로라이드 2.43 g에 용해시킨 다음 무수 나트륨 아세테이트 1.64 g을 첨가한다. 혼합물을 95°C에서 3 시간 동안 교반한 다음 감압(15 mm Hg; 2 kPa)하에 60°C에서 농축건고한다. 수득된 산물을 메틸렌 클로라이드 50 ml 및 증류수 50 ml로 보충하고, 다른 곳으로 옮긴 후, 수용액을 총 메틸렌 클로라이드 90 ml로 3회 추출한다. 유기 추출액을 섞고, 무수 황산나트륨상에서 건조한 다음 감압(15 mm Hg; 2 kPa)하에 40 °C에서 농축건고한다. 잔사를 에틸 아세테이트로 용출하는 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피시킨다. 174°C에서 용해되는 에틸 4(5)-(4-카브에톡시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 2.1 g을 수득한다.

에틸 4-글리실벤조에이트 하이드로클로라이드를 하기의 방법으로 제조한다: 10 N 염산 수용액 11.2 ml를 무수 에탄올 120 ml에 첨가한다. 에틸 4-(N,N-디포밀글리실)벤조에이트 8.8 g을 용액 84 ml에 첨가하여 수득한다. 혼합물을 20 °C 가까운 온도에서 16 시간 동안 교반하고 생성된 불용성 물질을 여과에 의해 분리하며, 총 에틸 에테르 90 ml로 3회 세척한 다음 감압하에 건조시킨다. 에틸 4-글리실벤조에이트 4.1 g을 백색 분말 형태로 수득한다[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H 스펙트럼, T = 300 K, ppm δ (300 MHz): 1.30(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.35(2H, q, J = 6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.60(2H, s, COCH<sub>2</sub>N), 8.10(4H, m, PhCO<sub>2</sub>H), 8.70(3H, s,

$\text{NH}_2\text{HCl}]$ ].

에틸 4-(N, N-디포밀글리실)벤조에이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다: 나트륨 디포밀아미드 5.2 g 을 아세토니트릴 125 ml 중 에틸 4-브로모아세틸벤조에이트 13.55 g 용액에 첨가하고 혼합물을 80°C에서 3 시간 30분 동안 교반한 다음 20 °C 가까운 온도에서 16 시간 동안 교반한다. 생성된 불용성 물질을 여과시켜 제거하고 여액을 감압(15 mm Hg; 2 kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 수득된 산물을 총 에탄올 150 ml에서 2회 현탁시키고, 40 °C에서 여과 및 건조(0.5 mm Hg; 0.07 kPa) 후, 에틸 4-(N,N-디포밀글리실)벤조에이트 8.8 g을 105 °C에서 용해하는 베이시직 고체 형태로 수득한다.

에틸 4-브로모아세틸벤조에이트를 특허 EP 44704에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

실시예 H : 에틸 4(5)-(2-카복시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트

메틸렌 클로라이드 25ml 중의 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 5.7g의 용액을 20°C에서 10분에 걸쳐서 메틸렌 클로라이드 100ml 중의 에틸 티오옥사메이트 2.66g의 용액에 첨가한다. 혼합물을 16시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 교반하고 이어서 감압(15mmHg; 2kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 잔사(6.4g)를 아세트산 40ml에 용해시키고 에틸 2-글리실벤조에이트 하이드로클로라이드 5.4g과 이어서 무수 나트륨 아세테이트 3.28g을 첨가한다. 혼합물을 3시간 30분 동안 95°C에서 교반하고 48시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 48시간 동안 교반하지 않으면서 저장하고 이어서 감압(15mmHg; 2kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 수득된 생성물을 메틸렌 클로라이드 150ml로 보충하고 혼합물을 증류수 총 150ml로 3회 세척한다. 유기 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압(15mmHg; 2 kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 수득된 생성물을 에틸 아세테이트로 용출하면서 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 에틸 4(5)-(2-카복시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 1.6g을 이렇게 하여 오렌지색 오일의 형태로 수득한다.

$^1\text{H}$  스펙트럼 (DMSO- $d_6$ ), T=300K,  $\delta$  (ppm) (300 MHz): 1.15 (3H, t, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (3H, t, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (2H, q, J=6Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.40 (2H, q, J=6Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 7.45 (1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.50 내지 7.85 (4H, m, 3 방향족 CH 및 이미다졸 CH), 13.60 (1H, s, NH)

에틸 2-글리실벤조에이트 하이드로클로라이드를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 10N 염산 수용액 11.2ml를 무수 에탄올 120ml에 첨가한다. 에틸 2-(N,N-디포밀글리실)벤조에이트 7g을 이렇게 하여 수득된 용액 70ml에 첨가한다. 혼합물을 16시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 교반하고 감압(15mmHg; 2kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 이렇게 하여 에틸 2-글리실벤조에이트 하이드로클로라이드 5.46g을 다음 단계에 사용되는 갈색 검의 형태로 수득한다.

2-(N,N-디포밀글리실)벤조니트릴을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 나트륨 디포밀아미드 5.54g을 아세토니트릴 150ml 중의 에틸 2-브로모아세틸벤조에이트 14.45g의 용액에 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 비침 온도에서 교반하고 이어서 20°C로 냉각한 후, 생성된 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여과물을 감압(15mmHg; 2kPa)하에 40°C에서 농축건고한다. 잔사를 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트 (용적비 80-20) 혼합물로 용출하면서 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 이렇게 하여 에틸 2-(N,N-디포밀글리실)벤조에이트 8.4 g을 오렌지색 오일의 형태로 수득한다.

$^1\text{H}$  스펙트럼 (DMSO- $d_6$ ), T=300K,  $\delta$  (ppm) (300 MHz): 1.22 (3H, t, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.23 (2H, q, J=6Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.90 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 7.60 내지 7.90 (4H, m, 4 방향족 CH), 9.20 (2H, s, 2 CHO)

에틸 2-브로모아세틸벤조에이트를 문헌[참조: VITI G. et al., J. Heterocyclic Chem., 28, 379 (1991)]에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

화학식 1의 화합물의 제조

실시예 1

에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2-카복실레이트 9.54g, 아세트산 370ml 및 암모늄 아세테이트 83g을 환류에서 6시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 회전 증발기에서 증발시키고 증발 잔사를 증류수 400ml로 처리한다. 생성된 검 침전물을 분리하고 에틸 아세테이트 150ml로 적정한다. 여과하고 에틸 아세테이트 50ml로 세척한 후, 고체를 진공(1mmHg; 0.13 kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한다. 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-5H, 10H-이미다졸[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-4-온 2.5g을 색채가 불충분한 고체의 형태로 수득한다.

$^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 (DMSO- $d_6$ , T=300K ( $\delta$  (ppm), 250 MHz): 2 이성체의 75/25 혼합물: 유력 이성체: 4.0 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.4 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.9 (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.2 내지 7.5 (7H, 2 방향족 및 페닐 CH), 7.6 (1H, s, 이미다졸 CH), 7.8 (1H, d, J=6Hz, 방향족 CH), 8.0 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.4 (1H, s, NH); 소수 이성체: 3.95 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.5 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.8 (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.9 내지 7.5 (8H, 방향족 및 페닐 CH), 7.6 (1H, s, 이미다졸 CH), 7.95 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.4 (1H, s, NH)

물 중의 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-5H, 10H-이미다졸[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-4-온 2g과 47%의 하이드로브롬산 100ml의 혼합물을 100°C에 가까운 온도에서 40시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 증류수로 여러번, 이어서 메틸 이소부틸 에테르 10ml와 아세톤 20ml의 혼합물로, 이어서 아세톤 2x40 ml로 세척한다. 공기 건조 후, 조 생성물(1.3g)을 초음파 처리하여 0.1N 수산화나트륨 80ml로 처리하고 수득된 갈색 용액을 에틸 아세테이트 40ml로 세척하고 약간의 식물성 목탄으로 교반하고 여과하고 1N 염산으로 pH 1로 산성화한다. 수득된 현탁액을 여과하고 고체를 증류수 2x20ml로, 이어서 아세톤 4x15ml로, 메틸 이소부틸 에테르 3x15ml로 세척한다. 진공(1mmHg; 0.13kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한 후, 9-(1-테트라졸-5-일메틸)-5H, 10H-이미다졸[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-4-온 0.8g을 융점이 260°C 이상인 부분적으로 염화된 회색 고체의 형태로 수득한다.

분석:  $C_{15}H_{11}N_7O$ , 0.33 HCl

% 계산치 C: 56.75, H: 3.60, Cl: 3.72, N: 30.89, O: 5.04

% 실측치 C: 57.1, H: 3.2, Cl: 4.0, N: 30.8.

에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2-카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-2-브로모인단-1-온 0.7g, 아세톤 20ml 및 탄산칼륨 3.33g의 혼합물을 아르곤 대기하에서 환류 온도로 가열한다. 이어서 아세톤 20ml 중의 에틸 이미다졸-2-카복실레이트 1.92g의 용액을 첨가하고 2시간 동안 계속해서 환류시킨다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 회전 증발기에서 증발시킨다. 에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2-카복실레이트 2.07g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 녹색을 띤 흑색 포말의 형태로 수득한다.

에틸 이미다졸-2-카복실레이트를 미국 특허 제3,600,399호에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

4-(1(2)-벤질테트라졸-2-일메틸)-2-브로모인단-1-온을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 디클로로메탄 10ml 중의 브롬 1.65ml의 용액을 교반되고 5°C에 가까운 온도로 냉각된 디클로로메탄 100ml 중의 4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)인단-1-온 9.8g의 용액에 아르곤 대기하에서 적가하고 2시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 교반을 계속한다. 반응 혼합물을 생리식염수 용액 4x100ml로 세척하고 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 여과물을 회전 증발기에서 증발시킨다. 4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-2-브로모인단-1-온 12.1g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 갈색 오일의 형태로 수득한다.

4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-인단-1-온을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 4-(1H-테트라졸-5-일메톡시)-인단-1-온, 아세톤 150ml, 탄산칼륨 4.3g 및 벤질 브로마이드 4ml의 혼합물을 환류에서 4시간 동안 아르곤 대기하에서 가열한다. 반응 혼합물을 고온인 상태로 여과하고, 불용성 물질을 아세톤 3x30 ml로 세척하고 여과물을 회전 증발기에서 증발시킨다. 4(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)-인단-1-온 9.8g을 황색 오일의 형태로 수득한다.

질량 스펙트럼 (전자 충격)  $m/z$  350 (M)<sup>+</sup>, 213 (350-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>, 158 (C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 145 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>, 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>

4-(1H-테트라졸-5-일메틸)인단-1-온을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 3-[2-(1H-테트라졸-5-일메틸)페닐]프로피온산 9.29g을 모두 동시에 아르곤 대기하에서 100°C에 가까운 온도로 가열된 농황산 50ml에 첨가한다. 50분 동안 110°C에 가까운 온도에서 가열을 계속한다. 반응 혼합물을 부서진 얼음 300g에 뜨르고 2시간 동안 교반한다. 수득된 베이지색 현탁액을 여과하고 고체를 증류수 3x20ml로 세척하고 진공(1mmHg; 0.13kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한다. 4-(1H-테트라졸-5-일메틸)인단-1-온 5.5g을 융점이 222°C인 얼은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼(DMSO-d<sub>6</sub>), T=300K (δ (ppm), 300 MHz): 2.65 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 3.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.40 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.45 (1H, t, J=6Hz, 방향족 CH), 7.60 (2H, m, 2 방향족 CH)

3-[2-(1H-테트라졸-5-일메틸)페닐]프로피온산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 0.5N 수산화나트륨 50ml 중의 3-[2-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메톡시)페닐]아크릴산 3.2g의 용액을 21시간 동안 20°C에 가까운 온도, 1.5bar에 가까운 압력에서, 10% 팔라듐화 목탄 0.3g의 존재하에 수소화한다. 반응 혼합물을 여과하고 이어서 여과물을 1N 염산으로 pH 1로 산성화하고 에틸 아세테이트 3x50ml로 추출한다. 유기상을 증류수 30ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 회전 증발기에서 증발시킨다. 3-[2-(1H-테트라졸-5-일메틸)페닐]프로피온산 2.16g을 융점이 160°C인 백색 고체의 형태로 수득한다.

3-[2-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)페닐]아크릴산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 1(2)-벤질-5-(2-브로모벤질)테트라졸 117.5g, 트리부틸아민 162ml, 트리(o-톨릴)포스핀 4.14g, 팔라듐 아세테이트 0.76g 및 아크릴산 29.2ml의 혼합물을 16시간 동안 아르곤 대기하에서 100°C에 가까운 온도에서 가열한다. 반응매질을 1N 염산 700ml와 에틸 아세테이트 1400ml의 교반된 혼합물에 따른다. 유기상을 증류수 2x400 ml로, 이어서 탄산나트륨 20g을 함유하는 물 2x750ml로 세척한다. 수성상을 합하고, 6N 염산으로 pH 1로 산성화하고 에틸 아세테이트 2x500 ml로 추출한다. 유기 추출물을 증류수 250 ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 회전 증발기로 증발시킨다. 3-[2-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)페닐]아크릴산 77.8g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 크림색 고체의 형태로 수득한다.

1(2)-벤질-5-(2-브로모벤질)테트라졸을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 5-(2-브로모벤질)테트라졸 81.5g, 아세톤 800ml, 탄산칼륨 45.4g 및 벤질 브로마이드 44.6ml의 혼합물을 환류에서 5시간 동안 아르곤 대기하에 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 아세톤 2x100ml로 세척하고 이어서 여과물을 회전 증발기에서 증발한다. 1(2)벤질-5-(2-브로모벤질)테트라졸 117.5g을 후속 합성에서 사용되는 바와 같은 오렌지색 액체의 형태로 수득한다.

5-(2-브로모벤질)테트라졸을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. (2-브로모페닐)아세트니트릴 80g, 디메틸포름아미드 160ml, 나트륨 아자이드 29.2g 및 염화암모늄 24g의 혼합물을 3시간 동안 100°C에 가까운 온도에서, 이어서 환류에서 3시간 동안 아르곤 대기하에 가열한다. 가열을 정지한 후, 나트륨 아자이드 29.2g과 염화암모늄 24g을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 100°C에 가까운 온도에서 재가열한다. 반응 혼합물을 물과 얼음의 혼합물 2ℓ에 걸쳐서 뜨르고, 아세트산 60ml로 pH 4 내지 5로 산성화하고 2시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 교반한다. 수득된 크림색 현탁액을 여과하고 고체를 증류수 150ml로 세척하고, 탄산나트륨 45g을 함유하는 물 2ℓ로 교반하고 메틸-3급-부틸 에테르 2x250ml로 추출한다. 수성상을 여과하고 6N 염산으로 pH 1로 산성화한다. 수득된 백색 현탁액을 여과하고 고체를 증류수 200ml로 세척하고 진공(1mmHg; 0.13kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 세척한다. (2-브로모벤질)테트라졸 81.5g을 융점이 139°C인 백색 고체를 형태로 수득한다.

실시예 2

디에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 11.2g, 아세트

산 400ml 및 암모늄 아세테이트 87.5g의 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축하고 잔사를 15분 동안 증류수 750ml로 교반한다. 수득된 갈색 현탁액을 여과하고 고체를 증류수 2x125ml 및 에틸 아세테이트 4x100ml로 연속적으로 세척한다. 공기 건조후, 에틸 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 3.87g을 갈색 고체의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (DMSO-d<sub>6</sub>, T=300K (δ (ppm), 250 MHz): 2 이성체의 60/40 혼합물: 유력 이성체: 1.4 (3H, CH<sub>3</sub>), 4.0 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.3 내지 4.6 (4H, CH<sub>2</sub> 및 OCH<sub>2</sub>), 5.9 (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.2 내지 7.9 (5H, 페닐 CH), 8.5 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.5 (1H, s, NH); 소수 이성체: 1.4 (3H, CH<sub>3</sub>), 3.9 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.3 내지 4.6 (4H, CH<sub>2</sub> 및 OCH<sub>2</sub>), 5.8 (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.0 내지 7.6 (5H, 페닐 CH), 8.5 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.5 (1H, s, NH)

물 중의 에틸 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 3g과 47%의 하이드로브롬산 150ml의 혼합물을 20시간 동안 100°C에 가까운 온도에서 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 증류수 4x50ml로, 이어서 아세톤 4x50ml로, 최종적으로 메틸 3급-부틸 에테르 2x50ml로 세척한다. 이어서 고체를 초음파의 존재하에 0.1N 수산화나트륨 65ml로 교반하고 에틸 아세테이트 30ml로 세척하고 식물성 목탄 0.13g으로 보충하고 여과한다. 여과물을 1N 염산으로 pH 1로 산성화하고 형성된 침전물을 여과하고 진공(1mmHg; 0.13 kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한다. 9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실산 0.94g을 융점이 260°C 이상인 옅은 분홍색 고체의 형태로 수득한다.

분석: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

% 계산치 C: 55.02, H: 3.17, N: 28.07, O: 13.74

% 실측치 C: 55.3, H: 2.8, N: 27.9.

디에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 디에틸 이미다졸-2,4-디카복실레이트 5.3g, 아세톤 100ml 및 탄산칼륨 16.7g의 혼합물을 환류 온도로 아르곤 대기하에서 가열한다. 이어서 아세톤 50ml 중의 4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일)메틸-2-브로민단-1-온 9.58g의 용액을 첨가하고 4시간 동안 환류를 계속한다. 반응 혼합물을 여과하고 불용성 물질을 아세톤 3x100ml로 세척하고 유기상을 회전 증발기에서 증발시킨다. 디에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 11.2g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 흑색 포말의 형태로 수득한다.

디에틸 이미다졸-2,4-디카복실레이트를 문헌[참조: P.S. BRANCO et al., Tetrahedron, 48(30), 6335 (1992)]에 기재된 바와 같이 합성할 수 있다.

실시예 3

에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트 3.8g, 아세트산 33ml, 메탄올 중의 5N 암모니아 용액 21ml 및 암모늄 아세테이트 5g을 환류에서 38시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 회전 증발기에서 농축하고 잔사를 증류수 100ml로 보충하고 에틸 아세테이트 2x50ml로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사를 밤새 메틸-3급-부틸 에테르 80ml와 에틸 아세테이트 8ml로 20°C에 가까운 온도에서 교반하고 여과한다. 공기 건조한 후, 디에틸 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-포스포네이트 1.5g을 옅은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (DMSO-d<sub>6</sub>), T=300K (δ (ppm), 300 MHz): 2 이성체의 70/30 혼합물: 유력 이성체: 1.3 (6H, t, J=6Hz, 2CH<sub>3</sub>), 4.0 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 4.4 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.9 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.2 내지 7.6 (7H, m, 방향족 및 페닐 CH) 7.8 (1H, d, J=6Hz, 방향족 CH), 8.45 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.5 (1H, s, NH); 소수 이성체: 1.3 (6H, t, J=6Hz, 2CH<sub>3</sub>), 3.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15 (4H, m, OCH<sub>2</sub>), 4.5 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.8 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.0 내지 7.6 (8H, m, 방향족 및 페닐 CH), 8.45 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.5 (1H, s, NH)

디에틸 9-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-포스페이트 1.15g과 물 중의 47%의 하이드로브롬산 60ml의 혼합물을 110°C에 가까운 온도에서 2시간 동안, 이어서 100°C에서 6시간 동안, 아르곤 대기하에서 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 증류수 4x100ml로, 이어서 메틸 3급-부틸 에테르 3x40ml로 세척한다. 진공(1mmHg; 0.13 kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한 후, 9-(1H-테트라졸-5-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-포스포산 0.43g을 융점이 260°C 이상인 분홍색 고체의 형태로 수득한다.

분석: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>P

% 계산치 C: 46.76, H: 3.14, N: 25.45, O: 16.61, P: 8.04

% 실측치 C: 46.7, H: 2.8, N: 25.1.

에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 절차를 디에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트의 제조를 위한 실시예 2에서와 같이 수행하지만 에틸 4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트 2.76g, 아세톤 100ml, 탄산칼륨 6.7g 및 4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일메틸)-2-브로민단-1-온 3.83g으로 개시한다. 조 생성물(5.7g)을 디클로로메탄과 메탄올(용적비 95-5)의 혼합물

로 용출하면서 실리카 컬럼상의 크로마토그래피에 의해 정제한다. 에틸 1-[4-(1(2)-벤질테트라졸-5-일 메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(디에톡시포스포릴)이미다졸-2-카복실레이트 3.8g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 갈색 포말의 형태로 수득한다.

#### 실시예 4

에틸 1-[4-(에톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트 1.63g, 아세트산 15ml 및 암모늄 아세테이트 2.83g의 혼합물을 환류에서 5시간 동안 가열한다. 가열을 중단하고, 암모늄 아세테이트 1.4g을 첨가하고 환류를 2시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 부서진 얼음 100ml에 따르고 디클로로메탄 3x50ml로 추출한다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사를 에틸 아세테이트 15ml로 현탁하여 디에틸 4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2,9-디아세테이트 0.8g을 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (DMSO-d<sub>6</sub>), T=300K, δ (ppm), (250 MHz): 1.25 (6H, m, 2 CH<sub>3</sub>), 3.80 (4H, s, 2 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15 (4H, q, J=6Hz 2 OCH<sub>2</sub>), 7.15 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH), 7.40 (1H, t, J=8Hz, 방향족 CH), 7.80 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH), 7.90 (1H, s, 방향족 CH), 12.4 (1H, s, CONH)

디에틸 4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2,9-디아세테이트 0.68g과 6N 염산 20ml의 혼합물을 16시간 동안 100°C에 가까운 온도에서 가열한다. 반응 혼합물을 물과 얼음조에서 냉각하고 현탁액을 여과한다. 불용성 물질을 아세톤 3x10ml로 세척하고 진공(1mmHg; 0.13 kPa)하에 60°C에 가까운 온도에서 건조한다. 4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2,9-디아세테이트 하이드로클로라이드 0.43g을 용점이 250°C 이상인 질은 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

분석: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, HCl

% 계산치 C: 54.34, H: 3.76, Cl: 9.43 N: 11.18, O: 21.29

% 실측치 C: 53.9, H: 3.4, Cl: 9.8, N: 10.9, O: 20.9.

에틸 1-[4-(에톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 에틸 4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트 1.37g, 아세톤 30ml 및 탄산칼륨 4.14g의 혼합물을 환류 온도로 가열한다. 아세톤 10ml 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트의 용액을 10분에 걸쳐서 첨가하고 환류를 3시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 여전히 가온된 상태로 여과하고 여과물을 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발 잔사를 에틸 아세테이트로 용출하면서 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피에 의해서 정제한다. 에틸 1-[4-(에톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]-4-(에톡시카보닐메틸)이미다졸-2-카복실레이트 1.65g을 갈색 오일의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (DMSO-d<sub>6</sub>), T=300K, δ (ppm) (300 MHz): 1.20 (9H, m, 3 CH<sub>3</sub>), 3.25 (1H, dd, J=5 및 14 Hz, HCH), 3.70(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 3.75 (1H, dd, J=7 및 14Hz, HCH), 3.85 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.10 (6H, m, 3 OCH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, dd, J=5 및 7Hz, CH), 7.50 (2H, m, 2 방향족 CH), 7.70 (2H, d, J=8Hz, 2 방향족 CH)

에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 디클로로메탄 20ml 중의 2.15ml 브롬 용액을 10분에 걸쳐서 디클로로메탄 130ml 중의 (1-옥소인단-4-일)아세트산의 에틸 에스테르 10.45g에 5°C에 가까운 온도에서 아르곤 대기하에 첨가한다. 반응 혼합물을 20°C에 가까운 온도로 복귀하도록 하고 반응을 2시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 염화나트륨으로 포화된 물 100ml에 따른다. 유기상을 건조전에 증류수 100ml로 세척하고 농축하여 예상되는 생성물 12.7g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 갈색 오일의 형태로 수득한다.

(1-옥소인단-4-일)아세트산의 에틸 에스테르를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 옥살릴 클로라이드 4.7ml를 디클로로메탄 200ml 중의 (1-옥소인단-4-일)아세트산 9.4g에 실온하, 아르곤 대기하에서 첨가한다. 4시간 동안 20°C에 가까운 온도에서 교반한 후, 에탄올 40ml를 반응매질에 첨가하고 1시간 동안 계속해서 교반한다. 유기상을 포화 탄산수소나트륨 용액 25ml로 2회, 이어서 증류수 100ml로 2회 세척한 다음 건조하고 농축하여 예상되는 생성물 10.45g을 후속 합성에서와 같이 사용되는 갈색 오일의 형태로 수득한다.

(1-옥소인단-4-일)아세트산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 황산(95%) 250ml 중의 3-(2-카복시메틸페닐)프로피온산 43g을 100°C에서 18시간 동안 가열한다. 20°C에 가까운 온도로 냉각한 후, 반응매질을 빙냉수 1000ml에 걸쳐서 따른다. 매질을 에틸 아세테이트 400ml로 3회 추출하고 유기상을 물로 세척하고 건조하고 농축하여 오렌지색 9.56g을 수득한다. 이렇게 하여 수득된 생성물을 석유 에테르 50ml로 현탁하고 여과하고 이어서 이소프로필 에테르 25ml로 세척하고 감압(1mmHg; 0.13 kPa)하, 60°C에서 건조하여 용점이 160°C인 오렌지색을 띤 황색 고체 6.7g을 수득한다.

3-(2-카복시메틸페닐)프로피온산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 아세트산 400ml 중의 10% 팔라듐 화 목탄 3g을 갖는 3-(2-카복시메틸페닐)아크릴산 39.6g을 20°C에 가까운 온도, 1.2바의 압력에서 4시간 동안 수소화한다. 반응매질을 여과후, 유기상을 감압(15mmHg; 2kPa)하, 40°C에서 농축한다. 수득된 백색 고체를 석유 에테르 100ml로 현탁하고 이어서 여과하고 감압(1mmHg; 0.13 kPa)하, 20°C에서 건조하여 용점이 138°C인 백색 고체 39.3g을 수득한다.

3-(2-카복시메틸페닐)아크릴산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 트리부틸아민 211ml 중의 2-브로모페닐아세트산 63.8g, 아크릴산 25.5ml, 트리(2-톨릴)포스핀 3.6g, 팔라듐 아세테이트 0.67g을 100°C에서 6시간 동안 가열한다. 20°C에 가까운 온도에서 냉각한 후, 반응매질을 물 420ml와 농염산 80ml에 따른다. 매질을 에틸 아세테이트 500ml로 3회 추출하고 유기상을 여과하고 물 500ml로 3회 세척하고 이어서 물 800ml와 탄산나트륨 35g의 존재하에 20°C에 가까운 온도에서 15분 동안 교반한다. 이어서 수성상을 1N 염산 700ml로 산성화한다. 형성된 침전물을 여과하고 물로 세척하고 감압(1 mmHg; 0.13 kPa)하에 60

℃에서 건조하여 융점이 190℃인 백색 고체 39.6g을 수득한다.

#### 실시예 5

에틸 1-(4-시아노메틸-1-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트 3.13g, 아세트산 30ml 및 5N 암모니아 메탄올 20ml의 혼합물을 환류에서 20시간 동안 가열한다. 20℃에 가까운 온도에서 냉각한 후, 반응매질을 농축하고 이렇게 하여 수득된 잔사를 물 150ml에 용해시킨다. 이렇게 하여 형성된 침전물을 소결 글래스상에서 여과하고 물로 세정하고 감압하에 20℃에서 건조하고 이렇게 하여 백색 고체 2.6g을 수득한다. 이러한 고체를 교반하면서 디클로로메탄-메탄올(용적비 95/5) 혼합물 중에 용해시키고 소결 글래스 상에서 여과하고 동일 혼합물 2x30ml로 세정하고 이어서 감압하에 60℃에서 건조한다. 이렇게 하여 융점이 260℃ 이상이고 베이지색 고체의 형태인 9-시아노메틸-5H, 10H-이미다[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-4-온 0.84g을 수득한다.

분석:  $C_{15}H_{10}N_5O$ , 0.2  $H_2O$ , 0.17  $CH_3COOH$

% 계산치 C: 68.70, H: 3.84, N: 21.36, O: 6.10

% 실측치 C: 69.1, H: 3.5, N: 20.8.

에틸 1-(4-시아노메틸-1-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 아세트산 30ml 중의 에틸 이미다졸-2-카복실레이트 1.8g의 용액을 탄산칼슘 8.6g으로 보충한다. 이 현탁액을 아세트산 30ml 중의 2-브로모-4-(시아노메틸)인단-1-온 3.22g의 용액을 첨가한다. 4시간 동안 환류 온도에서 교반한 후, 반응매질을 20℃에 가까운 온도로 하고 소결 글래스에서 여과한다. 여과물을 증발시키고 흑색 고체 2.7g을 수득한다. 이 고체의 섬광 크로마토그래피에 의한 정제(용출제: 디클로로메탄-에틸 아세테이트 (용적비 50-50))로 갈색 고체 형태의 에틸 1-(4-시아노메틸-1-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트 0.62g을 수득한다.

질량 스펙트럼  $m/z$  309 ( $M^+$ ), 236 ( $(MCO_2Et)^+$ ), 141 ( $(C_6H_9N_2)^+$ ), 68 ( $(C_3H_4)^+$ )

에틸 이미다졸-2-카복실레이트를 미국 특허 제3,600,399호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

2-브로모-4-(시아노메틸)인단-1-온을 하기의 방법으로 합성할 수 있다. 디클로로메탄 5ml 중의 브롬 0.72ml를 5℃에서 디클로로메탄 25ml 중의 4-(시아노메틸)인단-1-온 2.42g의 용액에 적가한다. 22℃ 온도에서 3시간 후에, 반응매질을 염수 30ml에 용해시키고 교반한 다음 배수한다. 유기상을 염수 3x30ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시킨다. 2-브로모-4-(시아노메틸)인단-1-온 3.22g을 이렇게 하여 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

Rf = 0.36; 실리카 겔 상의 박층 크로마토그래피, 용출제: 사이클로헥산-에틸 아세테이트 (용적비 2/1).

4-(시아노메틸)인단-1-온을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 3-(2-시아노메틸페닐)프로피온산 3.78g을 티오닐 클로라이드 3ml와 디클로로메탄 15ml의 용액에 첨가한다. 디메틸포름아미드 0.55ml를 첨가한 후, 반응매질을 30℃에서 4시간 동안 가열한다. 매질의 증발로 오렌지색 오일이 생성된다. 이러한 오일을 1,2-디클로로메탄 25ml 중에 용해시키고 이어서 10℃에서 아르곤 대기하에 염화알루미늄 8g 및 1,2-디클로로메탄 35ml의 용액에 첨가한다. 20℃에 가까운 온도에서 18시간의 반응후, 반응매질을 얼음 60g에 따른다. 이어서 용액을 배수하고 수성상을 디클로로메탄 50ml로 추출한다. 합한 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액 100ml로, 물 50ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발시킨다. 이렇게 하여 수득된 고체 잔사를 메틸 3급-부틸 에테르 50ml에서 적정하고 수득된 현탁액을 소결 글래스상에서 여과하고 메틸 3급-부틸 에테르 25ml로 세정하고 감압하에 20℃에서 건조한다. 4-(시아노메틸)인단-1-온 2.42g을 이렇게 하여 베이지색 고체로 수득한다.

$^1H$  NMR 스펙트럼 (DMSO- $d_6$ ), T=300K,  $\delta$  (ppm) (300 MHz): 2.70 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.15 (2H, m,  $CH_2$ ), 4.20 (2H, s,  $CH_2CN$ ), 7.52 (1H, t, J=8Hz, 방향족 CH), 7.67 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH), 7.73 (2H, d, J=8Hz, 방향족 CH)

3-(2-시아노메틸페닐)프로피온산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 목탄상 10% 팔라듐 1.5g을 물 250ml 및 1N 수산화나트륨 83ml 중의 3-(2-시아노메틸)시안산 15.4g의 용액에 첨가한다. 이 용액을 수소하에 1.5bar에 가까운 압력, 20℃에 가까운 온도에서 2시간 45분 동안 방치한다. 이어서 반응매질을 패이퍼에서 여과한다. 여과물을 수성 염산(1N) 80ml의 첨가에 의해서 1에 가까운 pH로 산성화한다. 이렇게 하여 수득된 침전물을 소결 글래스에서 여과하고, 물 2x75ml로 세척하고 감압하에 60℃에 가까운 온도에서 건조한다. 3-(2-시아노메틸페닐)프로피온산 13.46g을 이렇게 하여 후속 합성에서와 같이 사용되는 백색 고체의 형태로 수득한다.

3-(2-시아노메틸)시안산을 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 2-브로모페닐아세토니트릴 13ml, 트리부틸아민 47.5ml, 트리-*o*-톨릴포스핀 1.2g, 팔라듐 아세테이트 0.22g, 이어서 아크릴산 8.6ml를 질소 대기하에 둥근-바닥 플라스크에 연속적으로 도입한다. 혼합물을 18시간 동안 100℃에서 가열한다. 20℃에 가까운 온도로 복귀시킨 후, 반응매질을 에틸 아세테이트 150ml와 1N 수성 염산 220ml에 용해시킨다. 교반후, 반응매질을 배출하고 수성상을 에틸 아세테이트 150ml로 추출한다. 유기상을 합하고 물 2x200ml로 세척하고 여과하고 물 300ml 중의 중탄산나트륨 10.6g의 용액에 용해시킨다. 1시간 동안 교반하고 배수한 후, 수성상을 수성 염산(12N) 17.5ml로 산성화한다. 이렇게 하여 수득된 침전물을 소결 글래스 상에서 여과하고, 물 2x100ml로 세척하고 감압하에 20℃에 가까운 온도에서 건조한다. 3-(2-시아노메틸)시안산 15.4g을 이렇게 하여 후속 합성에서와 같이 사용되는 백색 고체의 형태로 수득한다.

#### 실시예 6

아세트산 20ml 중의 디에틸 1-(4-에톡시카보닐메틸-1-옥소인단-2-일)-2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트 2.15g과 암모늄 아세테이트 3.23g의 용액을 비점 온도에서 2시간 동안, 황산암모늄 1.4g의 첨가

후 7시간 동안 교반한다. 혼합물을 20°C에 가까운 온도로 냉각하고 고체를 여과에 의해서 분리하고 아세트산 총 20mL로 2회, 무수 에틸 에테르 총 60mL로 3회 세척하고, 감압하에 건조한다. 디에틸 9-에톡시 카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2-메틸포스포네이트 0.72g을 이렇게 하여 회색 분말의 형태로 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  스펙트럼 (DMSO- $d_6$ ), T=300K,  $\delta$  (ppm) (300 MHz): 1.25 (9H, m, 3CH<sub>3</sub>), 3.40 (2H, d, J=19Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.10 (4H, m, 2 OCH<sub>2</sub>), 7.20 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH), 7.40 (1H, t, J=8Hz, 방향족 CH), 7.80 (2H, m, 방향족 및 이미다졸 CH)

6N 무수 염산 용액 18mL 중의 디에틸 9-에톡시카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2-메틸포스포네이트 0.7g의 용액을 비점 온도에서 16시간 동안 교반하고 20°C에 가까운 온도로 냉각한다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 증류수 총 60mL로 3회, 아세트산 총 80mL로 4회, 무수 에테르 총 120mL로 4회 세척하고 감압하에 60°C에서 건조한다. 이렇게 하여 9-카복시메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인덴노-[1,2-e]피라진-2-메틸포스포산 0.4g을 융점이 260°C 이상인 베이지색 분말의 형태로 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  스펙트럼 (D<sub>2</sub>O+NaOD), T=300K,  $\delta$  (ppm) (250 MHz): 3.05 (2H, d, J=19Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.30 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.40 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH), 7.22 (1H, t, J=8Hz, 방향족 CH), 7.38 (1H, d, J=2Hz, 이미다졸 CH), 7.50 (1H, d, J=8Hz, 방향족 CH)

디에틸 1-(4-에톡시카보닐메틸-1-옥소인단-2-일)-2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 탄산칼륨 4.5g을 아세톤 35mL 중의 디에틸 2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트 1.95g의 용액에 첨가한다. 교반된 현탁액을 비점 온도에서 유지하고 아세톤 10mL 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트 1.9g의 용액을 10분에 걸쳐서 첨가한다. 2시간 동안 교반한 후, 비등 용액을 여과하고 여과물을 감압하에 40°C에서 농축건고한다. 수득된 생성물(3.2g)을 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트와 메탄올의 혼합물(용적비 95-5)로 용출하면서 중성 실리카 겔상에서 크로마토그래피한다. 예상되는 생성물을 함유하는 분획을 합하고 감압하에 농축건고하여 융점이 129°C인 디에틸-1-(4-에톡시카보닐메틸-1-옥소인단-2-일)-2-에톡시카보닐이미다졸-4-메틸포스포네이트 2.15g을 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  스펙트럼 (DMSO- $d_6$ ), T=300K,  $\delta$  (ppm) (250 MHz): 1.10 sowl 1.40 (12H, m, 4 CH<sub>3</sub>), 3.25 (2H, d, J=19Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.27 및 3.78 (1H 각각, m, CH<sub>2</sub>), 3.90 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00 내지 4.30 (8H, m, 4 OCH<sub>2</sub>), 5.90 (1H, dd, J=4 및 5 Hz, NCH), 7.50 (1H, d, J=2Hz, 이미다졸 CH), 7.55 (1H, t, J=8 Hz, 방향족 CH), 7.82 (2H, d, J=8Hz, 2 방향족 CH)

#### 실시예 7

암모늄 아세테이트 1.54g을 아세트산 7.2mL 중의 디에틸 1-[1-옥소-4-(2-옥소-2-페닐에톡시카보닐메틸)인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 1.03g의 현탁액에 아르곤 대기하에 도입한다. 반응매질을 환류에서 4시간 동안 가열하고 소결 글래스 상에서 고온인 상태로 여과한다. 수득된 고체 잔사를 물로 2회 세척하고 이어서 감압하에 60°C에서 건조한다. 이렇게 하여 에틸 9-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.4g을 융점이 260°C 이상인 회색 고체의 형태로 수득한다.

에틸 9-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.4g, 아세트산 12.5mL 및 6N 염산 2.5mL의 혼합물을 24시간 동안 100°C에 가까운 온도에서 가열한다. 반응 혼합물을 소결 글래스상에서 고온인 상태로 여과하고 이렇게 하여 수득된 고체 잔사를 물로 3회 세척하고 이어서 감압하에 60°C에서 건조한다. 이렇게 하여 9-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일메틸)-4,5-디하이드로-4-옥소-10H-이미다조[1,2-a]인덴노[1,2-e]피라진-2-카복실산 0.23g을 융점이 260°C 이상인 백색 고체의 형태로 수득한다.

분석: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 3.96 H<sub>2</sub>O, 0.91 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

% 계산치 C: 68.07, H: 4.05, N: 16.54

% 실측치 C: 68.1, H: 4.1, N: 16.5

디에틸 1-[1-옥소-4-(2-옥소-2-페닐에톡시카보닐메틸)인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 아세톤 45mL 중의 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르 1.8g의 용액을 아르곤 대기하에서 디에틸 이미다졸-2,4-디카복실레이트 4.3g, 탄산칼륨 1.1g 및 아세톤 25mL의 현탁액에 첨가한다. 24시간 동안 20에 가까운 온도에서 교반한 후, 반응매질을 소결 글래스상에서 여과하고 생성된 고체를 물로 3회 세척하고, 이어서 감압하에 60°C에서 건조한다. 이렇게 하여 디에틸 1-[1-옥소-4-(2-옥소-2-페닐에톡시카보닐메틸)인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 2.63g을 융점이 180°C인 크림색 고체의 형태로 수득한다.

(2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르를 하기의 방법으로 수득할 수 있다. 하이드로브롬산 0.8mL을 아세트산 200mL 중의 (1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르 12.5g에 첨가한다. 브롬 2.35mL를 13°C에 가까운 온도로 냉각된 이 용액에 첨가한다. 반응매질을 20°C에 가까운 온도로 복귀하도록 하고 반응을 2시간 동안 계속한다. 이 작업을 2회 반복한다. 두 반응매질을 합하고 얼음 400g의 혼합물에 따르고 물 400mL를 디에틸 에테르 1ℓ에 용해시킨다. 유기상을 농축하고 생성된 갈색 오일을 디에틸 에테르 500mL에 용해시킨다. 배수후, 에테르 상을 농축하고 용출제로서 사이클로헥산-메탄올(용적비 7-3) 혼합물을 사용하여 실리카 상의 크로마토그래피에 의해서 정제한다. 이렇게 하여 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르를 후속

합성에서와 같이 사용되는 황색 오일의 형태로 수득한다.

(1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르를 하기의 방법으로 제조할 수 있다. 에틸 아세테이트 47ml 중의 브로모아세토페논 18.92g의 용액을 에틸 아세테이트 190ml 중의 (1-옥소인단-4-일)아세트산 18g, 트리에틸아민 13.2ml의 용액에 적가한다. 반응매질을 22시간 동안 25℃에 가까운 온도에서 교반하고 이어서 소결 글래스 상에서 여과한다. 생성된 용액을 물 200ml, 5%의 황산 수용액 200ml, 5%의 중탄산나트륨 수용액 200ml 및 염수 200ml로 연속적으로 세척한다. 유기상의 농축 후, 신속하게 결정화하는 황색 오일이 수득된다. 고체를 증류수로 세척한 다음, 감압하에 60℃에서 건조한다. (1-옥소인단-4-일)아세트산의 (2-옥소-2-페닐)에틸 에스테르를 이렇게 하여 융점이 74℃인 황색 고체의 형태로 수득한다.

실시에 8

0.32N 수산화나트륨 수용액 18ml 중의 (E)-3-(9-카복시메틸-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-일)아크릴산 0.8g의 용액을 10% 팔라듐화 목탄 0.04g의 존재하에 12시간 동안 40℃에 가까운 온도, 5 bar에 가까운 압력에서 수소화한다. 생성된 침전물을 증류수 2x5ml로, 이어서 아세톤 2x5ml로 세척하고 최종적으로 진공(1mmHg; 0.13 kPa)하에 약 60℃에서 건조한다. 3-(9-카복시메틸-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-일)프로피온산을 융점이 260℃ 이상인 베이지색 고체의 형태로 수득한다.

분석: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 1.3 H<sub>2</sub>O

% 계산치 C:61.19 H:4.28 N:11.89 O:22.64

% 실측치 C:60.8 H:4.4 N:12.0 O:22.1.

실시에 9

에틸 (E)-4-(2-에톡시카보닐비닐)-1-(에톡시카보닐메틸-1-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트 0.3g, 아세트산 7ml 및 암모늄 아세테이트 5g을 환류에서 1시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 증류수 7ml로 보충하고 불용성 물질을 여과에 의해 분리하고 증류수 2x5ml로 이어서 아세톤 2x5ml로 세척한다. 진공(1mmHg, 0.13kPa)하에 약 20℃에서 건조한 후, 에틸 (E)-3-(9-카복시메틸-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-일)아크릴레이트를 후속 합성에서와 같이 사용되는 융점이 260℃ 이상인 갈색 고체의 형태로 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (DMSO-d<sub>6</sub>), T=300K, δ (ppm) (250 MHz): 1.22 (3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.30 (3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.87 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15 (2H, t, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, t, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 6.70 (1H, d, J=16Hz, 에틸렌 CH), 7.28 (1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.42 (1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.70 (1H, d, J=16Hz, 에틸렌 CH), 7.84 (1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 8.40 (1H, s, 이미다졸 CH), 12.00 (1H, 광범위 s, NHCO)

에틸 (E)-3-(9-카복시메틸-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-일)아크릴레이트 1.45g, 농염산 19ml 및 아세트산 78ml의 혼합물을 48 시간 동안 환류가열한다. 반응 혼합물을 여과시켜 고체를 증류수 2x20ml로, 이어서 아세톤 2x20ml로 세척한 다음 최종적으로 약 60℃에서 진공(1mmHg; 0.13kPa)하에 건조시킨다. (E)-3-(9-카복시메틸-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-일)아크릴산 0.94g이 융점이 260℃ 이상인 베이지색 고체 형태로 수득된다.

분석: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 0.89 HCl, 0.91 H<sub>2</sub>O,

% 계산치 C:61.54, H:3.73, N:11.96, O:22.77

% 실측치 C:61.8, H:3.4, N:11.9

에틸 (E)-4-(2-에톡시카보닐비닐)-1-(7-에톡시카보닐메틸-3-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트를 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다: 에틸 (E)-4(5)-(2-에톡시카보닐비닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 0.3g, 아세톤 6ml 및 탄산칼륨 0.86g의 혼합물을 아르곤 대기하에 환류온도로 가열한다. 이어서, 아세톤 4ml 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트 0.37g의 용액을 가하고 1 시간 동안 환류를 계속한다. 반응매질을 여과하여 여액을 회전 증발기에서 증발시켜 흑색 래커 0.5g을 수득하여 이를 용출제로 디클로로메탄-메탄올(99.5-0.5, 용적기준) 혼합물을 사용하여 실리카상 크로마토그래피로 정제한다. 에틸 (E)-4-(2-에톡시카보닐비닐)-1-(7-에톡시카보닐메틸-3-옥소인단-2-일)이미다졸-2-카복실레이트 0.2g이 융점이 53℃인 갈색 포말 형태로 수득되며 후속합성에 사용된다[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.18(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.22(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.30(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.35 및 3.82(각각 1H, 각각 dd, J=17 및 4Hz, 및 dd, J=6 및 17Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.90(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.20(6H, m, 3 OCH<sub>2</sub>), 5.92(1H, dd, J=6 및 4Hz, CHN), 6.55(1H, d, J=16Hz, 에틸렌 CH), 7.58(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.60(1H, d, J=16Hz, 에틸렌 CH), 7.75(2H, d, J=7Hz, 2 방향족 CH), 8.05(1H, s, 이미다졸 CH)].

실시에 10

디에틸 1-[7-(디에톡시포스포릴메틸)-3-옥소인단-3-일]이미다졸-2,4-카복실레이트 0.6g, 아세트산 18ml 및 암모늄 아세테이트 9.4g의 혼합물을 3 시간 동안 환류가열한다. 반응 혼합물을 증류수 20ml로 보충하고 불용성 물질을 여과분리하여 증류수 2x5ml로, 이어서 아세톤 2x5ml로 세척한다. 진공하(1mmHg, 0.13kPa) 20℃ 부근에서 건조한 후, 에틸-9-(디에톡시포스포릴메틸)-4-옥소-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.26g을 융점이 260℃ 이상인 갈색 고체 형태로 수득하며, 후속합성에 사용된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.15(6H, t, J=6Hz, 2CH<sub>3</sub>), 1.35(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.35(2H, d, J=22Hz, PCH<sub>2</sub>), 3.98(4H, q, J=6Hz, 2 OCH<sub>2</sub>), 4.10(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.35(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.25(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.80(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 8.65(1H, s, 이미다졸 CH), 12.60(1H, 광범위 s, NHC=O)].

에틸 9-(디에톡시포스포릴메틸)-4-옥소-5,10-디하이드로이미다졸[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.6g, 아세트산 중의 30% 하이드로브롬산 30ml 및 증류수 10ml의 혼합물을 2 시간 동안 환류가열한다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 증류수 3x20ml로, 아세톤 2x10ml로 세척한 다음 최종적으로 진공하에(1mm Hg, 0.13kPa) 40°C 부근에서 건조시킨다. 4-옥소-9-포스포노메틸-5,10-디하이드로이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실산 0.3g이 용점이 약 260°C 이상인 베이지색 고체 형태로 수득된다.

분석: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>P, 0.09 HBr, 0.38HCl, 1.54H<sub>2</sub>O,

% 계산치 C:49.87, H:3.3, N:11.63, O:26.57, P:8.57

% 실측치 C:49.8, H:3.4, N:11.1

에틸 1-[7-(디에틸옥시포스포릴메틸)-3-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트는 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다: 에틸 1H-이미다졸-2,4(5)-디카복실레이트 0.3g, 아세톤 20ml 및 탄산칼륨 0.59g을 아르곤 대기하에 환류온도로 가열한다. 이어서 아세톤 10ml 중의 디에틸 2-브로모-1-옥소인단-4-일메틸 프로포네이트 1.0g의 용액을 가하고 2 시간 동안 환류를 계속한다. 반응매질을 여과하고 여액을 회전 증발기에서 증발시킨다. 증발잔사를 용출제로 에틸 아세테이트-아세톤 혼합물(95-5, 용적기준)를 사용하여 실리카상에서 크로마토그래피로 정제한다. 따라서, 에틸 1-[7-(디에톡시포스포릴메틸)-3-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 0.76g이 황색 오일 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(250MHz): 1.20(9H, m, 3CH<sub>3</sub>), 1.35(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.40(3H, m, HCH 및 PCH<sub>2</sub>), 3.80 내지 4.40(9H, m, HCH 및 OCH<sub>2</sub>), 5.90(1H, dd, J=5 및 8Hz, NCH), 7.55(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.70(1H, m, 방향족 CH), 8.40(1H, s, 이미다졸 CH).

디에틸 2-브로모-1-옥소인단-4-일메틸포스포네이트는 다음과 같은 방식으로 제조할 수 있다: 아세톤 5ml 중의 디에틸 1-옥소인단-4-일메틸포스포네이트 0.37g 및 피리디늄 퍼브로마이드 모노하이드레이트 0.5g의 혼합물을 50°C 부근의 온도에서 1 시간 30 분 동안 가열한다. 반응매질을 회전 증발기에서 농축시킨다. 증발잔사를 디에틸 에테르 20ml 중에 취하고 유기상을 증류수 2x10ml로 세척하고, 이어서 황산마그네슘 상에서 건조시켜 회전 증발기에서 농축한다. 디에틸 2-브로모-1-옥소인단-4-일메틸포스포네이트 0.46g을 황색 오일 형태로 수득한다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(250MHz): 1.20(6H, m, 2CH<sub>3</sub>), 3.40 및 3.90(1H 각각, m, CH<sub>2</sub>), 3.48(2H, d, J=15Hz, PCH<sub>2</sub>), 4.00(4H, m, OCH<sub>2</sub>), 5.10(1H, dd, J=6 및 2Hz, CHBr), 7.50(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.70(2H, d, J=7Hz, 2 방향족 CH).

디에틸 1-옥소인단-4-일메틸포스포네이트를 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다: 4-(브로모메틸)인단-1-온 0.5g, 트리에틸 포스페이트 0.9g 및 자일렌 5ml의 혼합물을 5 시간 동안 환류가열한다. 반응매질을 회전 증발기에서 농축시킨 다음 잔사를 에틸 아세테이트-석유 에테르(85-15 용적비) 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제한다. 디에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)메틸포스포네이트 0.4g이 무색 오일 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(250MHz): 1.20(6H, t,

J=6Hz, 2CH<sub>3</sub>), 2.70(2H, m, CH<sub>2</sub>CO), 3.20(2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.38(2H, d, J=22Hz, PCH<sub>2</sub>), 4.00(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.45(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.60(2H, m, 2 방향족 CH)].

4-(브로모메틸)인단-1-온은 문헌[참조:Agric. Biol. Chem. 42(7), 1365-73(1978)]에 따라 제조할 수 있다.

실시예 11

암모늄 아세테이트 4.38g을 아세트산 25ml 중의 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(4-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트 2.9g의 용액에 가하고 혼합물을 2 시간 동안 비등온도에서 교반한 다음 암모늄 아세테이트 1g을 가한 후 2 시간 동안 다시 교반한다. 60°C로 냉각한 후, 불용성 물질을 여과분리하고, 아세트산 총 45ml로 3 회 세척, 에틸 에테르 총 90ml로 3 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 60°C에서 건조시킨다. 따라서, 에틸 2-(4-카브에톡시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트 1.8g이 260°C 이상에서 용융없이 분해되는 베이지색 고체 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.20(3H, t,

J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.35(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.85(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.12(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.35(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.25(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.85(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 8.05 및 8.15(2H 각각, d, J=7Hz, PhCO<sub>2</sub>H), 8.70(1H, s, 이미다졸 CH), 12.10(1H, s, NHC=O)].

6N 염산 수용액 40ml 중의 에틸-(4-카브에톡시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노

[1,2-e]피라진-9-아세테이트 1.7g의 교반 현탁액을 비등온도에서 24 시간 동안 유지시킨다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과분리하고 증류수 총 60ml로 3 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 45°C에서 건조시킨다.

이렇게 수득된 산물 1.4g(수득된 전체 1.46g 중에서)을 1N 수산화나트륨 수용액 15ml에 용해시키고 용액을 20°C에서 16 시간 동안 교반한다. 증류수 10ml를 첨가한 후, 용액을 10N 염산 수용액으로 산성화시킨다. 생성된 불용성 물질을 여과분리하고, 증류수 총 30ml로 3 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 60°C에서 건조시킨다. 2-(4-카복시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세트산 하이드로클로라이드 1.2g이 260°C 이상에서 용융됨이 없이 분해되는 베이지색 고체 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 3.75(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.25(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.80(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 8.05 및 8.15(2H 각각, d, J=7Hz, PhCO<sub>2</sub>Et), 8.70(1H, s, 이미다졸 CH), 12.50(1H, s, NHCO)].

에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(4-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트는 다음과 같은 방식으로 제조할 수 있다: 탄산칼륨 4.48g을 아세톤 50ml 중의 에틸 4(5)-(카브에톡시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트의 1.87g 용액에 가한다. 교반 혼합물을 비등온도에서 가열한 다음 아세톤 15ml 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트의 2.07g의 용액을 5 분에 걸쳐서 적가한다. 비등온도에서 3 시간 동안 교반을 계속하고, 20°C로 냉각한 후 불용성 물질을 여과제거하여 여액을 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 40°C에서 농축건고시킨다. 수득된 산물을 중성 실리카겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 크로마토그래피한다. 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(4-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트 2.9g을 담갈색 포말 형태로 수득한다(Rf = 0.8; 실리카겔상 박층 크로마토그래피, 용출제: 에틸 아세테이트).

#### 실시예 12

농염산 수용액 50ml 중의 에틸 2-(3-시아노페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트의 교반 현탁액을 비등온도에서 48 시간 동안 유지시킨다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과분리하여, 증류수 총 30ml로 3 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 60°C에서 건조시킨다. 2-(3-카복시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세트산 하이드로클로라이드 0.8g을 260°C 이상에서 용융없이 분해되는 베이지색 분말 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 3.80(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.30(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40(1H, t, J=6Hz, 방향족 CH), 7.65(1H, t, J=6Hz, 방향족 CH), 7.88(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH) b 8.00 및 8.25(1H 각각, d, J=6Hz, 2 방향족 CH), 8.62 및 8.88(1H 각각, s, 2 방향족 CH), 12.80(1H, s, NHCO)].

에틸 2-(3-시아노페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트는 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 암모늄 아세테이트 8.08g을 아세트산 50ml 중의 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(3-시아노페닐)이미다졸-2-카복실레이트 4.8g의 용액에 가하고 혼합물을 비등온도에서 3 시간, 이어서 암모늄 아세테이트 2.4g 첨가 후 다시 2 시간 교반한다. 20°C로 냉각한 후, 불용성 물질을 여과분리하고, 아세트산 총 20ml로 2 회, 에틸 에테르 총 60ml로 3 회 세척한 다음, 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 50°C에서 건조시킨다. 이에 따라 에틸 2-(3-시아노페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트 2.76g이 260°C 이상에서 용융됨이 없이 분해되는 회색 분말 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.20(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.87(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.13(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.25(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40 및 7.70(1H 각각, t, J=7Hz, 2 방향족 CH), 7.80(2H, d, J=7Hz, 2 방향족 CH), 8.33(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 8.42(1H, s, 방향족 CH), 8.72(1H, s, 이미다졸 CH)].

에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(3-시아노페닐)이미다졸-2-카복실레이트는 다음과 같은 방식으로 제조할 수 있다: 탄산칼륨 8.97g을 아세톤 100ml 중의 에틸 4(5)-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 3.327g의 용액에 가한다. 교반 혼합물을 비등온도에서 가열한 다음 아세톤 30ml 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트의 4.15g의 용액을 5 분에 걸쳐서 적가한다. 비등온도에서 4 시간 동안 교반을 계속하고, 고온일 때 불용성 물질을 여과제거하여 여액을 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 40°C에서 농축건고시킨다. 수득된 산물을 중성 실리카겔 컬럼 상에서 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 크로마토그래피한다. 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(3-시아노페닐)이미다졸-2-카복실레이트 4.86g을 갈색 포말 형태로 수득한다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.15(6H, t, J=6Hz, 2 CH<sub>3</sub>), 3.30 및 3.80(1H 각각, m, CH<sub>2</sub>), 3.85((2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.50 내지 4.30(4H, m, 2 OCH<sub>2</sub>), 5.95(1H, m, NCH), 7.50 내지 7.90(5H, m, 5 방향족 CH), 8.20(1H, d, J=6Hz, 방향족 CH), 8.25(1H, s, 방향족 CH), 8.30(1H, s, 이미다졸 H)].

에틸 4(5)-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트는 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 메틸렌 클로라이드 25ml 중의 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 7.4g의 용액을 메틸렌 클로라이드 130ml 중의 에틸 티오옥사메이트 3.45g의 용액에 20°C에서 10 분에 걸쳐서 적가한다. 혼합물을 20°C 부근의 온도에서 16 시간 교반한 다음 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 45°C에서 농축건고한다. 수득산물(8.9g)을 아세트산 25ml에 용해시키고 3-글리실벤조이트릴 하이드로클로라이드 5.1g, 이어서 무수 나트륨 아세테이트 4.26g을 가한다. 혼합물을 95°C에서 3 시간 30 분 교반한 다음 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 50°C에서 농축건고한다. 수득산물을 메틸렌 클로라이드 총 100ml에 2 회 현탁시키고, 여과 후 여액을 합하여 감압하

에(15mm Hg; 2kPa) 50℃에서 농축건고한다. 수득산물을 비등 에틸 아세테이트 300ml에 용해시키고, 고온일 때 용액을 여과하여 냉각하고 5℃ 부근의 온도에서 1 시간 저장한 후, 생성결정을 여과분리하고 건조시킨다. 용점이 176℃인 에틸 4(5)-(3-시아노페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트 3.3g이 수득된다.

3-글리실벤조니트릴 하이드로클로라이드는 유럽특허 제 52442호에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다.

#### 실시예 13

암모늄 아세테이트 3.07g을 아세트산 25ml 중의 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(2-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트 2.15g의 용액에 가하고 혼합물을 4 시간 30 분 동안 비등온도에서 교반한 다음 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 50℃에서 농축건고한다. 수득산물을 메틸렌 클로라이드 100ml에 용해시키고 용액을 증류수 총 150ml로 3 회 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 50℃에서 농축건고한다. 수득산물을 에틸 에테르 총 200ml로 4 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 60℃에서 건조시킨다. 따라서, 에틸 2-(2-카브에톡시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트 1.4g이 260℃ 이상에서 용융없이 분해되는 회색 분말 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(250MHz): 1.15(3H, t,

J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.25(3H, t, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.87(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.15(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.27(2H, q, J=6Hz, OCH<sub>2</sub>), 7.25(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.42 및 7.50(1H 각각, t, J=7Hz, 2 방향족 CH), 7.65(2H, m, 2 방향족 CH), 7.85(2H, m, 2 방향족 CH), 8.30(1H, s, 이미다졸 CH), 12.50(1H, s, NHCO)].

12N 염산 수용액 45ml 중의 에틸 2-(2-카브에톡시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세테이트 1.3g의 교반용액을 비등온도에서 64 시간 동안 유지시킨다. 냉각 후, 불용성 물질을 여과분리하고 증류수 총 45ml로 3 회 세척한 다음 감압하에(0.5mm Hg; 0.07kPa) 45℃에서 건조시킨다. 2-(2-카복시페닐)-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-9-아세트산 클로라이드 0.9g이 260℃ 이상에서 용융없이 분해되는 암회색 고체 형태로 수득된다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(250MHz): 3.75(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.05(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.25(1H, d, J=7Hz, 방향족 CH), 7.40(1H, t, J=7Hz, 방향족 CH), 7.50 내지 8.10(5H, m, 5 방향족 CH), 8.45(1H, s, 이미다졸 CH), 13.00(1H, 광범위 s, NHCO)].

에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(2-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트는 다음과 같은 방식으로 제조할 수 있다: 탄산칼륨 4.14g을 아세톤 50ml 중의 에틸 4(5)-(카브에톡시페닐)-1H-이미다졸-2-카복실레이트의 1.55g 용액에 가한다. 교반 혼합물을 비등온도에서 가열한 다음 아세톤 15ml 중의 에틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트 1.8g의 용액을 5 분에 걸쳐서 적가한다. 비등온도에서 3 시간 30 분 동안 교반을 계속하고, 20℃로 냉각한 후 불용성 물질을 여과제거하여 여액을 감압하에(15mm Hg; 2kPa) 40℃에서 농축건고시킨다. 수득산물을 중성 실리카겔 컬럼 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트(80-20 용적비)를 용출제로 사용하여 크로마토그래피한다. 에틸 1-(4-카브에톡시메틸-1-옥소인단-2-일)-4-(2-카브에톡시페닐)이미다졸-2-카복실레이트 2.28g을 오렌지색의 진한 오일 형태로 수득한다.

[DMSO-d<sub>6</sub> 중 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼, T=300K, δ (ppm)(300MHz): 1.10(9H, m, 3 CH<sub>3</sub>), 3.30 및 3.75(1H 각각, m, CH<sub>2</sub>), 3.80(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 4.00 내지 4.30(6H, m, 3 OCH<sub>2</sub>), 5.85(1H, m, CH), 7.30 내지 7.70(7H, m, 7 방향족 CH), 7.85(1H, s, 이미다졸 H)].

#### 실시예 14

암모늄 아세테이트 3g을 교반하에, 2-(2,4-디에톡시카보닐이미다졸-1-일)-4-벤젠설포아미도카보닐메틸리덴-1-온 2.1g 및 아세트산 55ml의 용액에 가한다. 반응매질을 비등온도에서 3 시간 가열하고 냉각한 다음 얼음 60g과 증류수 60ml의 혼합물 중으로 붓는다. 형성된 현탁액을 소결 글래스상에서 여과하여 물 20ml, 아세톤 10ml로 2 회 세척한 다음 감압하에 53℃에서 건조시킨다. 에틸 9-벤젠설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]-피라진-2-카복실레이트 0.92g이 용점이 260℃ 이상인 회색 고체 형태로 수득된다.

분석: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>

% 계산치 C: 58.53, H: 4.09, N: 11.38, S: 6.54

% 실측치 C: 58.3, H: 4.1, N: 11.5, S: 6.9

1N 수성 수산화나트륨 5ml를 디옥산 60ml 및 증류수 1.8ml 중의 에틸 9-벤젠설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]-피라진-2-카복실레이트 0.6g의 현탁액에 적가한다. 반응매질을 20 시간 계속 교반하고, 소결 글래스 상에서 여과한 다음 수득된 고체를 디옥산 10ml로 2 회 세척하고 공기중에서 건조시킨 다음 증류수 20ml 중에 용해시킨다. 동물성 목탄 0.1g을 이 용액에 가한다. 여과 후, 페이퍼 상에서, 여액을 1N 염산 3.5ml를 가지고 3 내지 4 부근의 pH로 되도록 산성화시킨다. 20℃ 부근의 온도에서 정치시킨 후, 현탁액을 소결 글래스 상에서 여과한다. 수득된 고체를 물 10ml 및 아세톤 10ml로 3 회 세척한 다음 감압하에 50℃에서 건조시킨다. 옅은 베이지색 고체 0.28g이 수득된다. 여액을 감압하에 48℃에서 농축시키고 백색 고체 0.07g을 수득할 수 있다. 이러한 두 고체를 디옥산 35ml 및 증류수 1ml에 현탁시킨 다음 여기에 온도를 20℃로 유지시키면서 1N 수산화나트륨 2.5ml를 적가한다. 18 시간 동안 교반한 후, 반응매질을 소결 글래스 상에서 여과하고 생성고체를 디옥산 10ml로 2 회 세척하여 공기중에서 건조시킨 다음 증류수 10ml 중에 용해시킨다. 이 용액에 온도를 20℃로 유지시키면서 1N 염산 2.1ml를 가한다. 3 시간 동안 교반상태를 유지한 후, 현탁액을 소결 글래

스 상에서 여과하여 증류수 5ml로 2 회 세척한 다음 감압하에 50℃에서 건조시킨다. 벤젠설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]-피라진-2-카복실산이 융점이 260℃ 이상인 베이지색 고체 형태로 수득된다.

분석:  $C_{22}H_{16}N_4O_6S_1$ , 1.94  $H_2O$ ,

% 계산치 C: 56.90, H: 3.47, N: 12.06, S: 6.90

% 실측치 C: 56.4, H: 2.8, N: 11.9, S: 6.6

2-(2,4-디에톡시카보닐이미다졸-1-일)-4-벤젠설포아미도카보닐메틸인단-1-온을 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 한편, 1,1'-카보닐디이미다졸 1.95g을 테트라하이드로퓨란 25ml 중의 디에틸 1-[4-(카복시메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 2.4g의 현탁액에 나누어 가하고 반응매질을 20℃ 부근의 온도에서 1 시간 30 분 교반상태를 유지한다. 용액 A가 수득된다. 다른 한편, 테트라하이드로퓨란 15ml 중의 벤젠 설포아미드 1.9g의 용액을 0℃로 냉각한, 아르곤 대기하 80% 수산화나트륨 0.36g 및 테트라하이드로퓨란 5ml의 현탁액에 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃ 부근의 온도가 되게 한 다음 1 시간 교반한다. 이 매질을 다시 냉각하여 0℃가 되게 하고 이어서, 용액 A를 온도를 0℃로 유지하면서 적가한다. 반응매질을 이 온도에서 15 분간 교반상태로 유지하고 20℃ 부근의 온도로 되게 한 다음 2 시간 교반한다. 반응매질을 얼음 100g과 물 100ml의 혼합물에 붓고 디클로로메탄 100ml에 2 회 취한다. 수성상을 아세트산 4ml를 가지고 4 부근의 pH까지 되도록 산성화시킨다. 이 상을 디클로로메탄 100ml로 3 회 추출한다. 합한 유기상을 증류수 100ml로 2 회 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 페이퍼 상에서 여과하고 감압하에 45℃에서 농축한다. 이렇게 수득된 고체 잔사를 용출제로 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카상 크로마토그래피에 의해 정제한다. 2-(2,4-디에톡시카보닐이미다졸-1-일)-4-벤젠설포아미도카보닐메틸인단-1-온 2.1g이 크림색 고체 형태로 수득되며 합성의 나머지를 위해 사용된다.

디에틸 1-[4-(카복시메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트는 다음과 같은 방식으로 수득할 수 있다: 디에틸 1-[4-(3급-부톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 6.5g을 6.5N 염산 디옥산 75ml의 용액에 나누어 가하고 20℃ 부근의 온도에서 1 시간 동안 교반상태를 유지한다. 반응매질을 감압하에 43℃에서 농축하고 수득된 오일상 잔사를 디에틸 에테르 150ml의 존재하에 2 시간 동안 교반한다. 수득된 현탁액을 소결 글래스상에서 여과하고 디에틸 에테르 25ml로 2 회 세척한 다음 공기중에서 건조시킨다. 디에틸 1-[4-(카복시메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 5.1g 이 융점이 180℃인 크림색 고체 형태로 수득된다.

디에틸 1-[4-(3급-부톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트를 다음과 같은 방식으로 수득할 수 있다: 디에틸 이미다졸-2,4-디카복실레이트 3.1g, 탄산칼륨 11g 및 아세톤 90ml의 현탁액을 교반하에 환류온도로 가열한다. 이어서 아세톤 60ml 중의 3급-부틸(2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트 5.2g을 10 분에 걸쳐서 적가한다. 4 시간 동안 환류하에 교반한 후, 반응매질을 냉각시켜 감압하에 40℃에서 농축한다. 수득된 갈색 고체 잔사를 증류수 600ml 및 디클로로메탄 600ml에 취한다. 경사 후, 수성상을 디클로로메탄 600ml에 취한다. 합한 유기상을 증류수 600ml로 세척하여 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 페이퍼 상에서 여과하여 감압하에 35℃에서 농축한다. 디에틸 1-[4-(3급-부톡시카보닐메틸)-1-옥소인단-2-일]이미다졸-2,4-디카복실레이트 6.6g이 융점이 175℃인 옅은 밤색 고체 형태로 수득된다.

3급-부틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트는 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 톨루엔 175ml 중 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산 9.6g의 현탁액을 교반하에, 용해가 이루어질 때까지 80℃에서 가열한다. 이 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈 31ml를 10 분에 걸쳐 적가하고 15 분간 교반을 유지한다. 냉각한 후, 반응매질을 증류수 700ml 위에 붓고 에틸 아세테이트 480ml를 가한다. 경사 후, 유기상을 탄산수소나트륨 포화용액 300ml로 2 회, 이어서 증류수 300ml로 2 회 세척한다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 페이퍼 상에서 여과한 다음 감압하에 40℃에서 농축한다. 수득된 잔사를 용출제로 디클로로메탄을 사용하여 실리카상 크로마토그래피에 의해 정제한다. 3급-부틸 (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세테이트 4.2g이 융점이 64℃인 황색 고체 형태로 수득된다.

(2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산을 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 47% 하이드로브롬산 4ml를 아세트산 800ml 중 (1-옥소인단-4-일)아세트산 38g의 용액에 가한다. 브롬 11ml를 15℃ 부근의 온도로 냉각한 이 용액에 10 분에 걸쳐 적가한 다음 반응매질을 15℃ 부근의 온도에서 1 시간 동안 교반을 유지한다. 반응매질을 20℃ 부근의 온도로 복귀시키고 반응을 2 시간 지속시킨다. 반응매질을 얼음 800g과 물 800ml의 혼합물에 붓고 이어서 소결 글래스상에서 여과한다. 여액을 디클로로메탄 800ml에 3 회 취하고 합한 유기상을 증류수 800ml로 2 회 세척하여 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 페이퍼 상에서 여과하고 감압하에 50℃에서 농축한다. 이렇게 수득된 고체잔사를 디이소프로필 에테르 240ml에 연마시키고 소결 글래스 상에서 여과한 다음 공기건조시킨다. (2-브로모-1-옥소인단-4-일)아세트산 45.4g이 융점이 120℃인 크림색 고체 형태로 수득된다.

실시에 15

에틸 9-메틸설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트는 다음과 같은 방법으로 수득될 수 있다: 양모늄 아세테이트 2.34g을 교반하에, 2-(2,4-디에톡시카보닐이미다조-1-일)-4-메틸설포아미도카보닐메틸인단-1-온 1.45g 및 아세트산 50ml의 용액에 가한다. 반응매질을 비등온도에서 4 시간 유지시킨 다음 냉각하고 소결 글래스 상에서 여과한다. 고체잔사를 아세트산 15ml로 2 회, 물 23ml로 2 회, 아세톤 25ml로 세척하고 감압하에 60℃에서 건조시킨다. 에틸 9-메틸설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.8g이 융점이 260℃ 이상인 베이지색 고체 형태로 수득된다( $R_f = 0.38$ , 실리카겔 상 박층 크로마토그래피, 용출제: 클로로포름/메탄올/수산화양모늄: 12/6/1).

9-메틸설포아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실

산을 다음과 같은 방법으로 수득할 수 있다: 1N 수성 수산화나트륨 4.4ml를 에틸 9-메틸셀폰아미도카보닐 메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실레이트 0.48g, 디옥산 45ml 및 증류수 1.3ml의 용액에 적가한다. 반응매질을 20 시간 교반상태로 유지시키고 소결 글래스 상에서 여과한 다음 수득된 고체를 디옥산 20ml로 2 회 세척하여 공기건조시킨 다음 감압하 60°C에서 농축한다. 9-메틸셀폰아미도카보닐메틸-4-옥소-4,5-디하이드로-10H-이미다조[1,2-a]인데노[1,2-e]피라진-2-카복실산 0.46g이 용점이 260°C 이상인 핑크색 고체 형태의 이나트륨 염으로 수득된다.

분석:  $C_{17}H_{12}N_4O_6S_1Na_2$ , 6.21 H<sub>2</sub>O, 0.49 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

% 계산치 C: 45.75, H: 2.71, N: 12.55, S: 7.18

% 실측치 C: 45.7, H: 2.3, N: 12.5, S: 7.2

2-(2,4-디에톡시카보닐이미다졸-1-일)-4-메틸셀폰아미도카보닐메틸인단-1-온은 다음과 같은 방법으로 수득될 수 있다: 1,1'-카보닐디이미다졸 1.61g을 테트라하이드로퓨란 65ml 중의 디에틸 1-[4-(카복시메틸)-1-옥소인단-2-일]-이미다졸-2,4-디카복실레이트 2.6g의 현탁액에 나누어 가한 다음 반응매질을 20°C 부근의 온도에 30 분, 이어서 환류온도에서 30 분 교반시킨다. 20°C 부근의 온도로 복귀한 후, 메틸셀폰아미드 0.61g을 반응매질에 가하고 10 분 후 테트라하이드로퓨란 25ml 중의 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 0.98g의 용액을 가한다. 반응매질을 18 시간 동안 교반시킨 다음 1N 염산 433ml에 붓는다. 에틸아세테이트 220ml를 수득용액에 가하고 수성상을 에틸아세테이트 110ml로 3 회 추출한다. 합한 유기상을 증류수 110ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 페이퍼 상에서 여과하여 감압하에 40°C에서 농축시킨다. 수득된 고체 잔사를 용출제로서 디클로로메탄-메탄올(9-1 용적비) 혼합물을 사용하여 실리카상 크로마토그래피로 정제한다. 2-(2,4-디에톡시카보닐이미다졸-1-일)-4-메틸셀폰아미도카보닐메틸인단-1-온 1.45g이 용점이 139(페이스트성)인 핑크빛 회색 포말 형태로 수득된다.

본 발명에 따른 의약품은 불활성이거나 생리학적으로 활성일 수 있는 기타 약학적으로 상용성인 산물과 배합되는 조성물 형태로 또는 순수한 상태로 화학식 1의 화합물 또는 이러한 화합물의 염으로 이루어진다. 본 발명에 따른 의약품은 경구, 비경구, 직장 또는 국소투여용으로 사용될 수 있다.

정제, 환제, 산제 (젤라틴 캡슐, 카세) 또는 입제가 경구투여용 고체 조성물로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물에서, 본 발명에 따른 활성성분을 아로곤 대기하에 전분, 셀룰로스, 슈크로스, 락토스 또는 실리카와 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합한다. 이러한 조성물은 또한 희석제 외의 물질, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트와 같은 하나 이상의 윤활제, 착색제, 코팅제(당피정) 또는 유약을 함유할 수 있다.

물, 에탄올, 글리세롤, 식물성 오일 또는 파라핀 오일과 같은 불활성 희석제를 함유하는 약학적으로 허용되는 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽 및 엘릭서가 경구투여용 액체 조성물로 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 희석제 외의 물질, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 농조화제, 향미제 또는 안정화 산물을 함유할 수 있다.

비경구 투여용 멸균 조성물은 바람직하게는 수용액 또는 비수용액, 현탁액 또는 에멀션일 수 있다. 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 특히 올리브유, 주사가 가능한 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올리에이트 또는 기타 적절한 유기용매가 용매 또는 비히클로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 보조제, 특히 습윤제, 등장제, 유흥제, 분산제 및 안정제를 함유할 수도 있다. 멸균과정은 수종의 방법, 예를 들면, 조성물 중으로의 멸균제 혼입에 의한 무균여과, 조사 또는 가열에 의해 수행될 수 있다. 이들은 또한 멸균수 또는 여타 주사가 가능한 멸균매질 사용시에 용해시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 제조될 수 있다.

직장 투여용 조성물은 활성산물 외에, 코코아 버터, 반합성 글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 함유하는 좌제 또는 직장용 캡슐이다.

국소 투여용 조성물은 예를 들면, 크림, 로션, 점안제, 함수제, 비강 점적제 또는 스프레이일 수 있다.

사람의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 조성물은 AMPA 수용체 길항제 또는 NMDA 수용체 길항제의 투여를 요하는 증상의 치료 및/또는 예방에 특히 유용하다. 이러한 화합물은 모든 허혈증, 특히 뇌 허혈증, 무산소증에 기인한 영항, 신경퇴행성 질환의 진행, 헌팅턴 무도병, 알츠하이머병 및 기타 치매, 근위축성 경화증 또는 기타 운동 뉴런 질환, 올리브교소뇌피질 위축증 및 파킨슨씨 병의 치료와 예방, 간질발생 및/또는 출혈성 징후, 뇌 또는 척추 외상, 내이 또는 망막의 퇴행과 결부된 외상, 이명, 불안, 우울증, 정신분열증, 투렛 증후군, 간성 뇌장애, 수면장애, 주의력 결핍장애, 호르몬-상태 장애(GH 또는 LH의 과분비, 코티코스테론의 분비)에 대해, 진통제, 소염제, 식욕감퇴 억제제, 항-편두통제, 제제제로서 및 NMDA 또는 AMPA 수용체 효능제인 신경독소 또는 기타 물질에 의한 중독, 및 바이러스 뇌막염 및 뇌염, AIDS, 광견병, 홍역 및 파상풍과 같은 바이러스 질환과 연관된 신경학적 장애의 치료, 약물 내성 및 의존성 및 알콜 금단현상의 예방 및 아편, 바비투레이트, 앵페타민 및 벤조디아제핀의 후천성 내성 및 의존성 억제, 특히 미토콘드리아 근증과 같은 미토콘드리아 기형과 결부된 결핍증, 레버 증후군, 웨르니크씨 뇌장애, 레트씨 증후군, 호모시스테인혈증, 과프롤린혈증, 하이드록시부티르산-아미노애시듀리아, 납 중독성 뇌장애(만성 납 중독) 및 설파이트 옥시다제 결핍증의 치료에 특히 유용하다.

용량은 목적하는 효과, 치료 지속기간 및 사용된 투여경로에 따라 좌우되며; 일반적으로는 성인의 경우 경구투여시 10 내지 100mg/일이며, 단위용량은 활성물질 5 내지 50mg 범위이다.

일반적으로, 의사는 연령, 체중 및 치료 대상자에 특이적인 기타 모든 요인에 따라 적정 용량을 결정하게 된다. 하기에는 본 발명에 따른 조성물을 설명한다.

실시예 A

활성산물 50mg 용량을 함유하는 하기 조성의 젤라틴 캡슐을 통상적인 기술에 따라 제조한다:

- 화학식 1의 화합물	50mg
- 셀룰로스	18mg
- 락토스	55mg
- 콜로이드성 실리카	1mg
- 나트륨 카복시메틸전분	10mg
- 탈크	10mg
- 마그네슘 스테아레이트	1mg

#### 실시예 B

활성산물 50mg 용량을 함유하는 하기 조성의 정제를 통상적인 기술에 따라 제조한다:

- 화학식 1의 화합물	50mg
- 락토스	104mg
- 셀룰로스	40mg
- 폴리비돈	10mg
- 나트륨 카복시메틸전분	22mg
- 탈크	10mg
- 마그네슘 스테아레이트	2mg
- 콜로이드성 실리카	2mg

- 하이드록시메틸셀룰로스, 글리세린, 이산화티타늄(72 - 3.5 - 24.5) 적당량의 혼합물, 1 개의 완성된 245mg짜리 제피정

#### 실시예 C

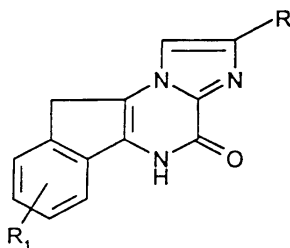
활성산물 10mg 용량을 함유하는 하기 조성의 주사액을 제조한다:

- 화학식 1의 화합물	50mg
- 벤조산	80mg
- 벤질 알콜	0.06ml
- 나트륨 벤조에이트	80mg
- 95% 에탄올	0.4ml
- 수산화나트륨	24mg
- 프로필렌 글리콜	1.6ml
- 물	적량 4ml

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

화학식 1의 화합물, 이의 이성체, 라세미체, 에난티오머 및 부분입체 이성체 및 이들의 염  
화학식 1



상기식에서,

R은 수소원자 또는 -COOH 라디칼, -alk-COOH 라디칼, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 라디칼, -CH<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 라디칼, -CH=CH-COOH 라디칼, 또는 카복실 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고,

R<sub>1</sub>은 -alk-CN, -alk-COOH, -alk-Het, -alk-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 또는 -alk-CO-NH-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 라디칼을 나타내며,

R<sub>2</sub>는 알킬 또는 페닐 라디칼을 나타내며,

alk은 알킬 라디칼을 나타내며,

Het는 1 내지 9 개의 탄소원자와 O, S, N 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하며, 하나 이상의 알킬, 페닐 또는 페닐알킬 라디칼로 임의로 치환되는 포화 또는 불포화 모노 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클을 나타내며,

R<sub>1</sub>이 수소원자 또는 -COOH 또는 -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 라디칼을 나타낼 때, R<sub>1</sub>은 -alk-COOH를 나타낼 수 없으며,

알킬 라디칼은 직쇄 또는 측쇄에 1 내지 6 개의 탄소원자를 함유한다.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 8 또는 9 번 위치에 있는 화합물.

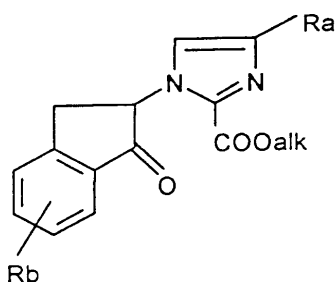
#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, Het가 테트라졸-5-일 환을 나타내는 화합물.

#### 청구항 4

화학식 2의 유도체를 암모늄 아세테이트의 존재하, 또는 암모니아의 존재하, 또는 암모늄 아세테이트와 암모니아의 존재하에 고리화시키고, 가수분해한 다음 산물을 분리하고 임의로는 염으로 전환시킴을 특징으로 하는, 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 2



상기식에서,

Ra는 수소원자 또는 -COOalk 라디칼, -alk-COOalk' 라디칼, -PO(Oalk)<sub>2</sub> 라디칼, -CH<sub>2</sub>-PO(Oalk)<sub>2</sub> 라디칼, -CH=CH-COOalk' 라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고,

Rb는 -alk-CN, -alk-COOalk', -alk-PO(Oalk')<sub>2</sub>, -alk-CO-NH-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 또는 -alk-Het 라디칼을 나타내며,

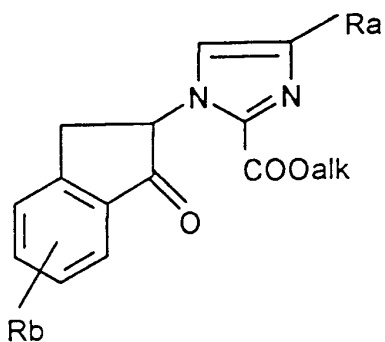
alk 및 alk' 는 알킬 라디칼을 나타내며,

R<sub>2</sub> 및 Het는 화학식 1에서와 동일한 의미를 갖는다.

#### 청구항 5

화학식 2의 유도체를 암모늄 아세테이트의 존재하, 또는 암모니아의 존재하, 또는 암모늄 아세테이트와 암모니아의 존재하에 고리화시키고, 탈벤질화 및 가수분해한 다음 산물을 분리하고 임의로는 염으로 전환시킴을 특징으로 하는, 제 3 항에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 2



상기식에서,

Ra는 수소원자 또는 -COOalk 라디칼, -alk-COOalk' 라디칼, -PO(Oalk)<sub>2</sub> 라디칼, -CH<sub>2</sub>-PO(Oalk)<sub>2</sub> 라디칼, -CH=CH-COOalk' 라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내고,

Rb는  $-alk-Het$  라디칼을 나타내며, 여기에서 Het는 테트라졸릴-5-일 라디칼을 나타내며 테트라졸은 1 또는 2 번 위치에서 벤질 라디칼로 치환된다.

#### 청구항 6

R이  $-alk-COOH$  라디칼이고 alk이 직쇄에 2 개의 탄소원자를 함유하는 알킬 라디칼인 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법에 있어서, R이  $-CH=CH-COOH$  라디칼을 나타내는 화학식 1의 상응하는 화합물을 수소화시키고 산물을 분리한 다음 임의로는 염으로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 7

R이 카복실 라디칼로 치환된 페닐 라디칼을 나타내는 제 1 항에 따른 화학식 1 화합물의 제조방법에 있어서, 페닐 라디칼이 시아노 라디칼로 치환되는 상응하는 유도체를 가수분해하고, 산물을 분리한 다음 임의로 염으로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

활성성분으로서 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물 적어도 하나를 함유하는 약제.

#### 청구항 9

활성성분으로서 제 2 항에 따른 화학식 1의 화합물 적어도 하나를 함유하는 약제.

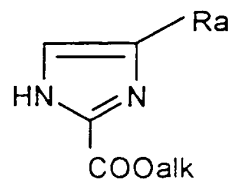
#### 청구항 10

활성성분으로서 제 3 항에 따른 화학식 1의 화합물 적어도 하나를 함유하는 약제.

#### 청구항 11

하기 화학식의 화합물

화학식



상기식에서,

alk은 알킬 라디칼을 나타내고,

Ra는  $-alk-COOalk'$  라디칼,  $-CH_2PO(Oalk)_2$  라디칼, 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼,  $-CH=CH-COOalk'$  라디칼, 또는  $-CH=CH-CHO$  라디칼을 나타내고 alk 및 alk' 라디칼은 알킬 라디칼을 나타낸다.

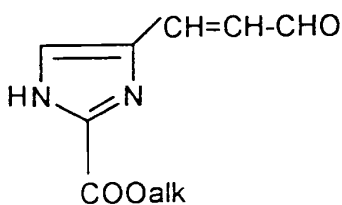
#### 청구항 12

무기산과의 염 형태이고 Rf가  $-alk-COOalk'$  라디칼,  $-CH_2-PO(Oalk)_2$  라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼인  $H_2N-CH_2-CO-Rf$  유도체를  $alkOCC(=NH)-SalK'$ ,  $BF_4H$  유도체(여기에서, alk 및 alk'는 알킬 라디칼을 나타낸다)와 반응시키고, 산물을 분리해 냄을 특징으로 하는, Ra가  $-alk-COOalk'$  라디칼,  $-CH_2PO(Oalk)_2$  라디칼 또는 알콕시카보닐 라디칼로 치환된 페닐 라디칼인 제 11 항에 따른 화합물의 제조방법.

#### 청구항 13

지방족 알콜(직쇄 또는 측쇄에 1 내지 6 C)을 과황산의 존재하에 화학식 A의 유도체와 반응시킨 다음 산물을 분리해 냄을 특징으로 하는, Ra가  $-CH=CH-COOalk'$  라디칼인 제 11 항에 따른 화합물의 제조방법.

화학식 A



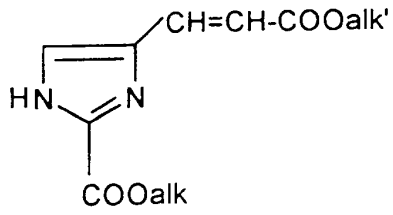
상기식에서,

alk은 알킬 라디칼을 나타낸다.

**청구항 14**

화학식 B의 유도체를 수소화시킨 다음 산물을 분리해 냈을 특징으로 하는, Ra가 -alk(직쇄에 2C)-COOalk' 라디칼을 나타내고 alk' 및 alk이 알킬 라디칼을 나타내는 제 11 항에 따른 화합물의 제조방법.

화학식 B



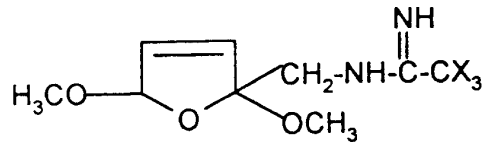
상기식에서,

alk 및 alk' 는 알킬 라디칼을 나타낸다.

**청구항 15**

하기 화학식의 유도체를 무기산 또는 유기산, 이어서 지방족 알콜(1 - 6C)과 반응시킨 다음 산물을 분리해 냈을 특징으로 하는, Ra가 -CH=CH-CHO 라디칼을 나타내는 제 11 항에 따른 화합물의 제조방법.

화학식



상기식에서,

X는 할로겐 원자 또는 알콕시 라디칼을 나타낸다.