



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0128976

(43) 공개일자 2006년12월14일

(21) 출원번호 10-2006-7015379

(22) 출원일자 2006년07월28일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/043791

(87) 국제공개번호 WO 2005/066135

국제출원일자 2004년12월28일

국제공개일자 2005년07월21일

(30) 우선권주장 60/532,979 2003년12월29일 미국(US)

(71) 출원인 세프라코 아이엔시.  
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드 드라이브 84

(72) 발명자 팡, 큐., 케빈  
미국, 매사추세츠 02482, 웰레슬리, 35 옛우드 스트리트  
홉킨스, 세스  
미국, 매사추세츠 01510, 클린턴, 18 윈터 스트리트  
헤퍼넌, 미첼레  
미국, 매사추세츠 01605, 우스터, 20 오리엔탈 스트리트  
치털, 밀란  
미국, 매사추세츠 01510, 클린턴, 7 하스켈 애버뉴

(74) 대리인 서종완

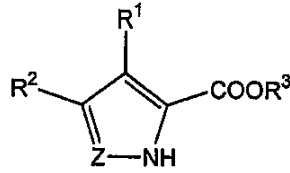
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 피롤 및 피라졸 디에이에이오 억제제

(57) 요약

D-세린 농도의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물 농도의 감소, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상, 또는 정신분열증, 알츠하이머병, 조화운동불능증, 또는 신경병 통증의 치료, 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법은 상기 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료학적 유효 량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:

화학식 I



I

상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 이온 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

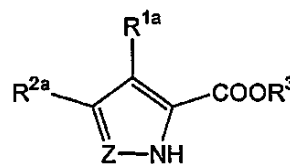
X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

D-세린 또는 사이클로세린을 화학식 I의 화합물과 함께 동시 투여할 수 있다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



IA

상기 식에서,

$R^{1a}$  및  $R^{2a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아릴알킬, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및  $(CR^6R^7)_n$  중에서 선택되고;

$R^3$ 은 수소, 알킬 또는  $M^+$  이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는  $CR^4$ 이고;

$R^4$ 는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아릴알킬, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

$R^5$ 는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

$R^{1a}$  및  $R^{2a}$  중 하나 이상은  $XYR^5$ 이고;

X 및 Y 중 하나 이상은  $(CR^6R^7)_n$ 이나; 단

화학식 1A는 5-펜에틸-1H-피라졸-3-카복실산은 포함하지 않는다.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이 수소인 화합물.

## 청구항 3.

제 1 항에 있어서,

Z가 N인 화합물.

## 청구항 4.

제 1 항에 있어서,

Z가  $CR^4$ 인 화합물.

**청구항 5.**

제 1 항에 있어서,

$R^{1a}$ 가 수소이고  $R^{2a}$ 가  $XYR^5$ 인 화합물.

**청구항 6.**

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서,

X 및 Y가  $CR^6R^7$ 인 화합물.

**청구항 7.**

제 5 항에 있어서,

$R^5$ 가 치환된 아릴인 화합물.

**청구항 8.**

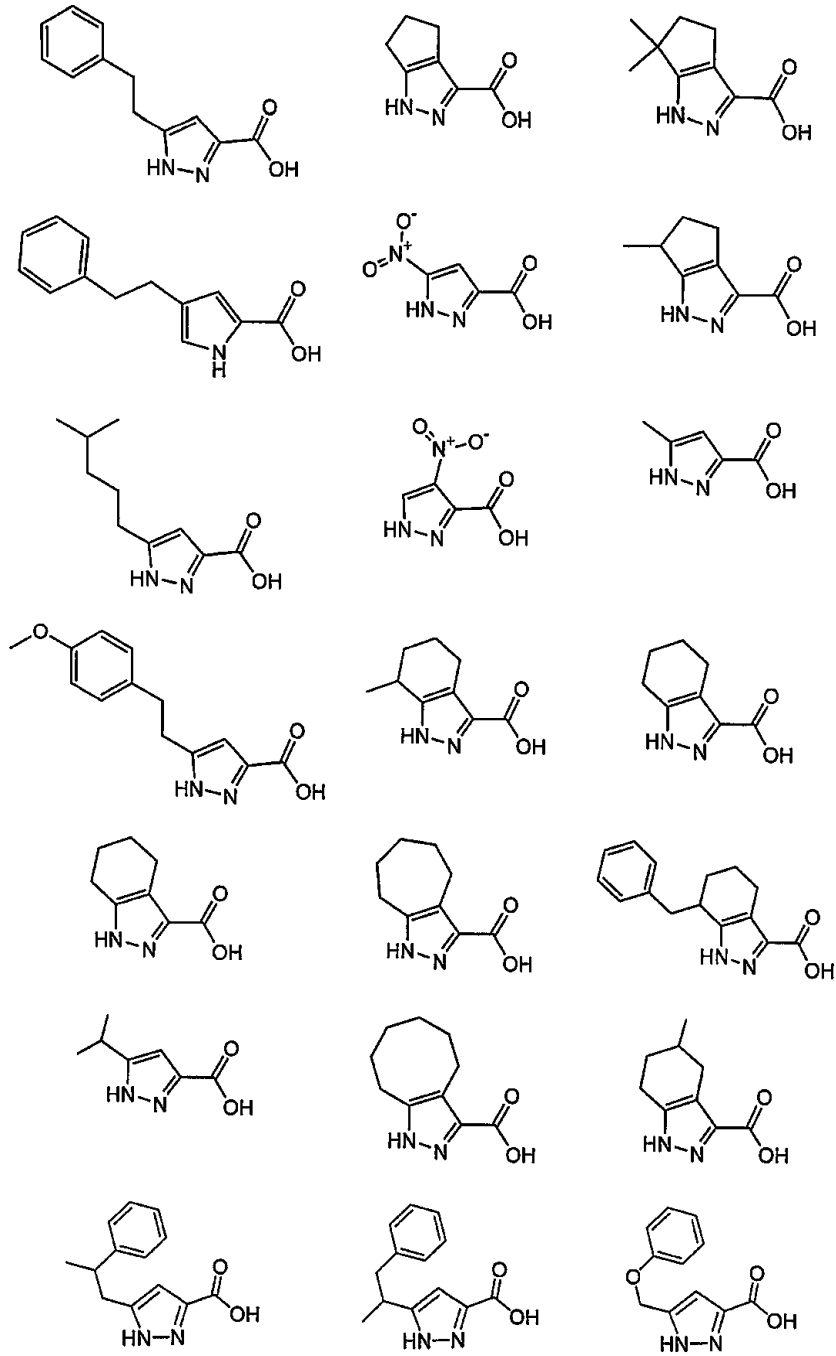
제 6 항에 있어서,

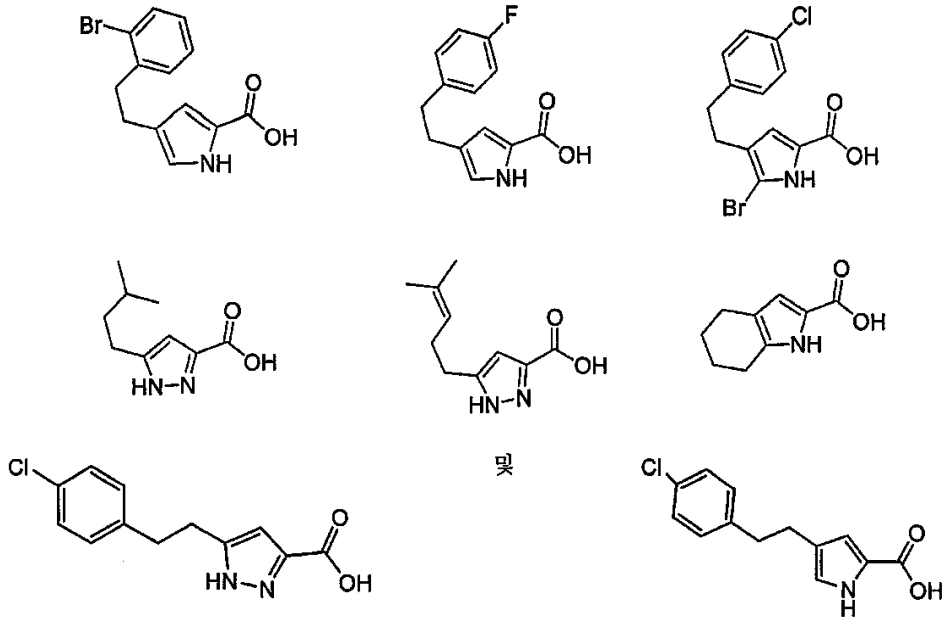
$R^6$  및  $R^7$ 이 수소인 화합물.

**청구항 9.**

제 1 항에 있어서,

하기 중에서 선택되는 화합물:

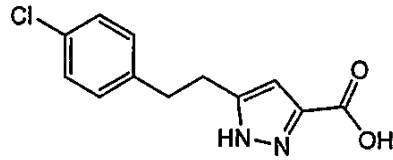




청구항 10.

제 1 항에 있어서,

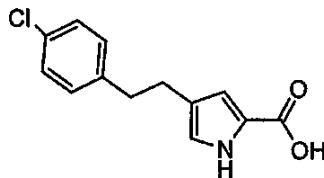
하기의 화합물:



청구항 11.

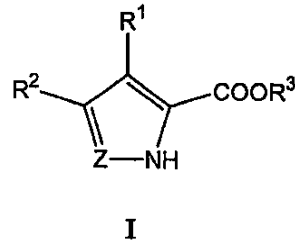
제 1 항에 있어서,

하기의 화합물:



청구항 12.

포유동물에서 DAO에 의해 D-세린의 농도를 증가 및/또는 D-세린 산화의 독성 생성물의 농도를 감소시키는 방법으로, 상기 증가 및/또는 감소가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

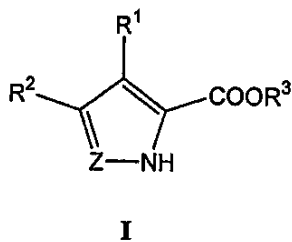
n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

### 청구항 13.

정신분열증의 치료, 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증의 치료, 또는 신경 퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법으로, 상기 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

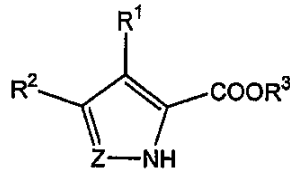
n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

#### 청구항 14.

학습, 기억 및/또는 인지를 향상시키는 방법으로, 상기 향상이 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



I

상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

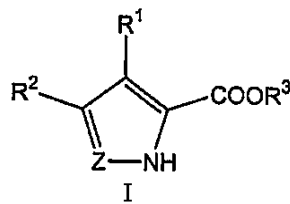
n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

### 청구항 15.

신경병 통증의 치료 방법으로, 상기 치료가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 방법:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

$R^1, R^2$  및  $R^4$  중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은  $(CR^6R^7)_n$ 이다.

**청구항 16.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아릴알킬, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

$R^1$  및  $R^2$  중 하나 이상이  $XYR^5$ 이고;

X 및 Y 중 하나 이상이  $(CR^6R^7)_n$ 인 방법.

**청구항 17.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 가 수소인 방법.

**청구항 18.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가 N인 방법.

**청구항 19.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가  $CR^4$ 인 방법.

**청구항 20.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1 또는 2인 방법.

**청구항 21.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

X 및 Y가  $(CR^6R^7)_n$ 이고 n이 1인 방법.

**청구항 22.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$  및  $R^7$ 이 수소인 방법.

**청구항 23.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소이고  $R^2$ 가  $XYR^5$ 인 방법.

**청구항 24.**

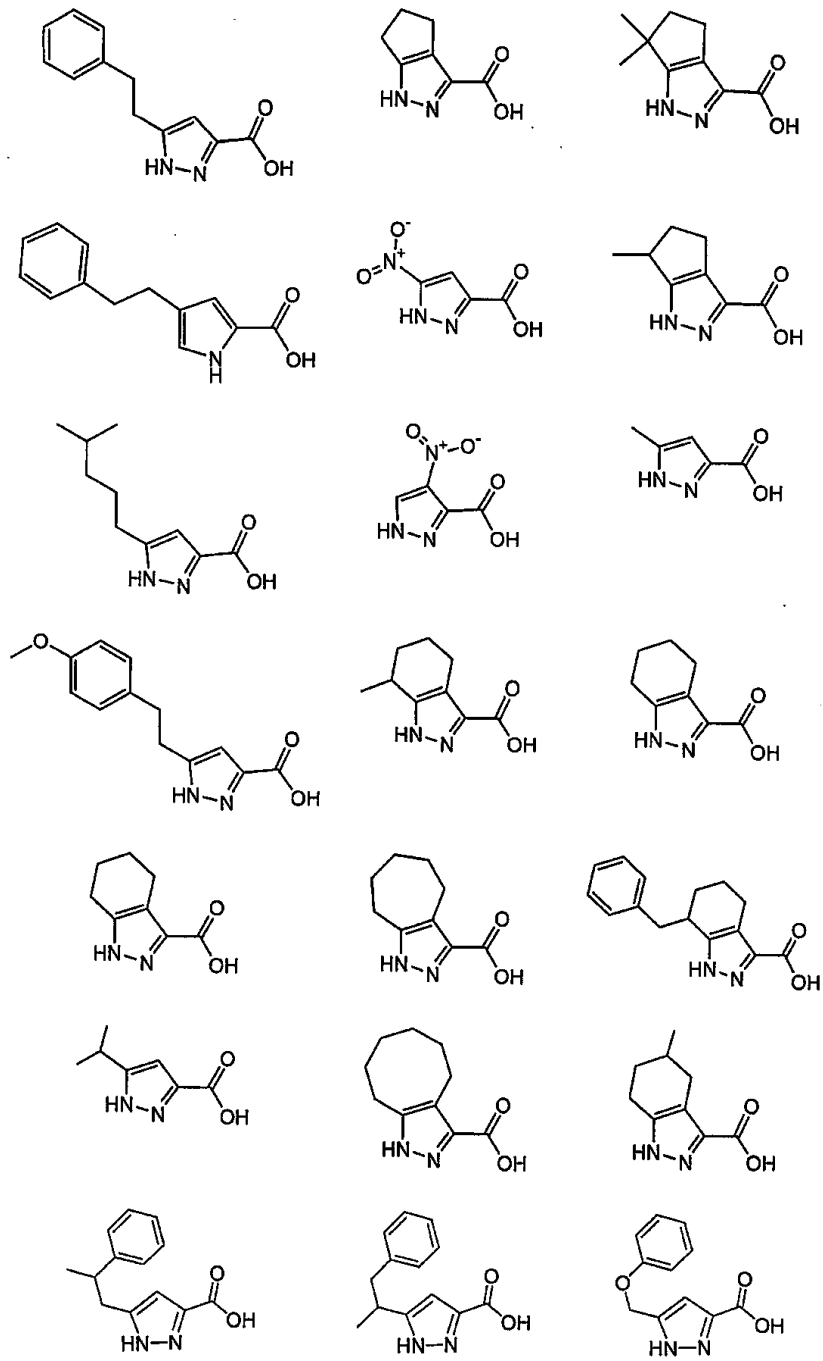
제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

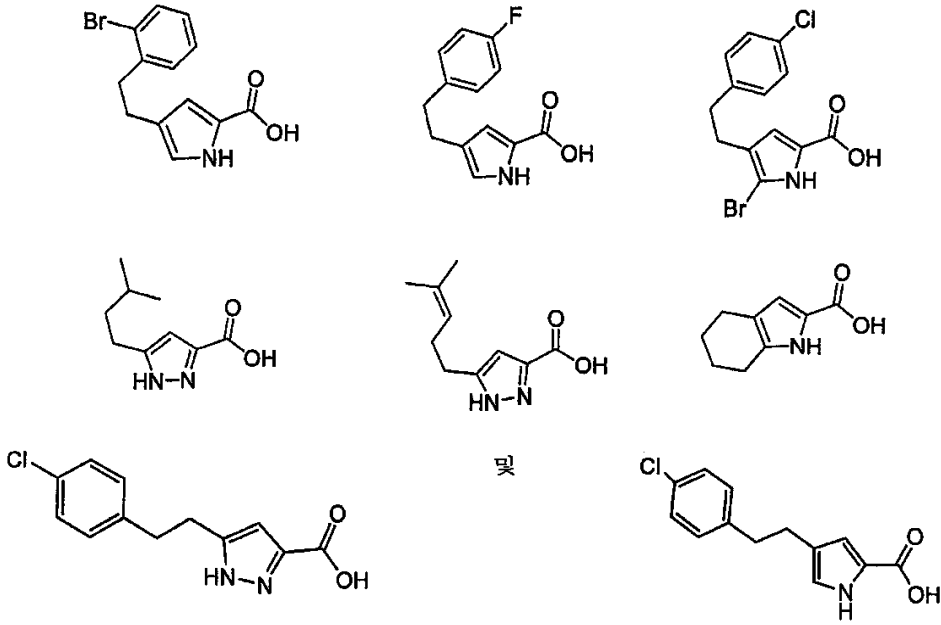
$R^5$ 가 치환된 아릴인 방법.

**청구항 25.**

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 중에서 선택되는 방법:



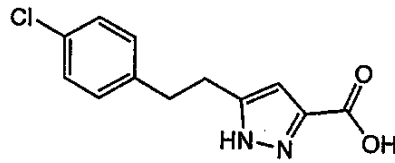


및

청구항 26.

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

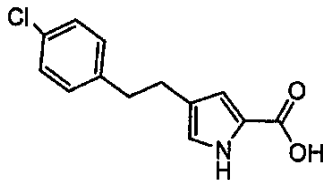
화학식 I의 화합물이 하기의 화합물인 방법:



청구항 27.

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기의 화합물인 방법:



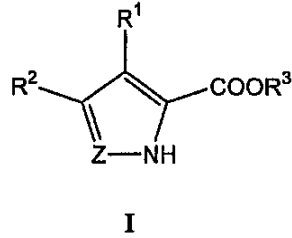
청구항 28.

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

D-세린 또는 사이클로세린을 동시투여함을 또한 포함하는 방법.

**청구항 29.**

하기 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 아연 이온 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

**청구항 30.**

제 29 항에 있어서,

D-세린 또는 사이클로세린을 또한 포함하는 약학 조성물.

**청구항 31.**

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

$R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아릴알킬, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

$R^1$  및  $R^2$  중 하나 이상이  $XYR^5$ 이고;

X 및 Y 중 하나 이상이  $(CR^6R^7)_n$ 인

약학 조성물.

### 청구항 32.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

$R^3$ 가 수소인 약학 조성물.

### 청구항 33.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

Z가 N인 약학 조성물.

### 청구항 34.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

Z가  $CR^4$ 인 약학 조성물.

### 청구항 35.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

n이 1 또는 2인 약학 조성물.

### 청구항 36.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

X 및 Y가  $(CR^6R^7)_n$ 이고 n이 1인 약학 조성물.

### 청구항 37.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

$R^6$  및  $R^7$ 이 수소인 약학 조성물.

**청구항 38.**

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소인 약학 조성물.

**청구항 39.**

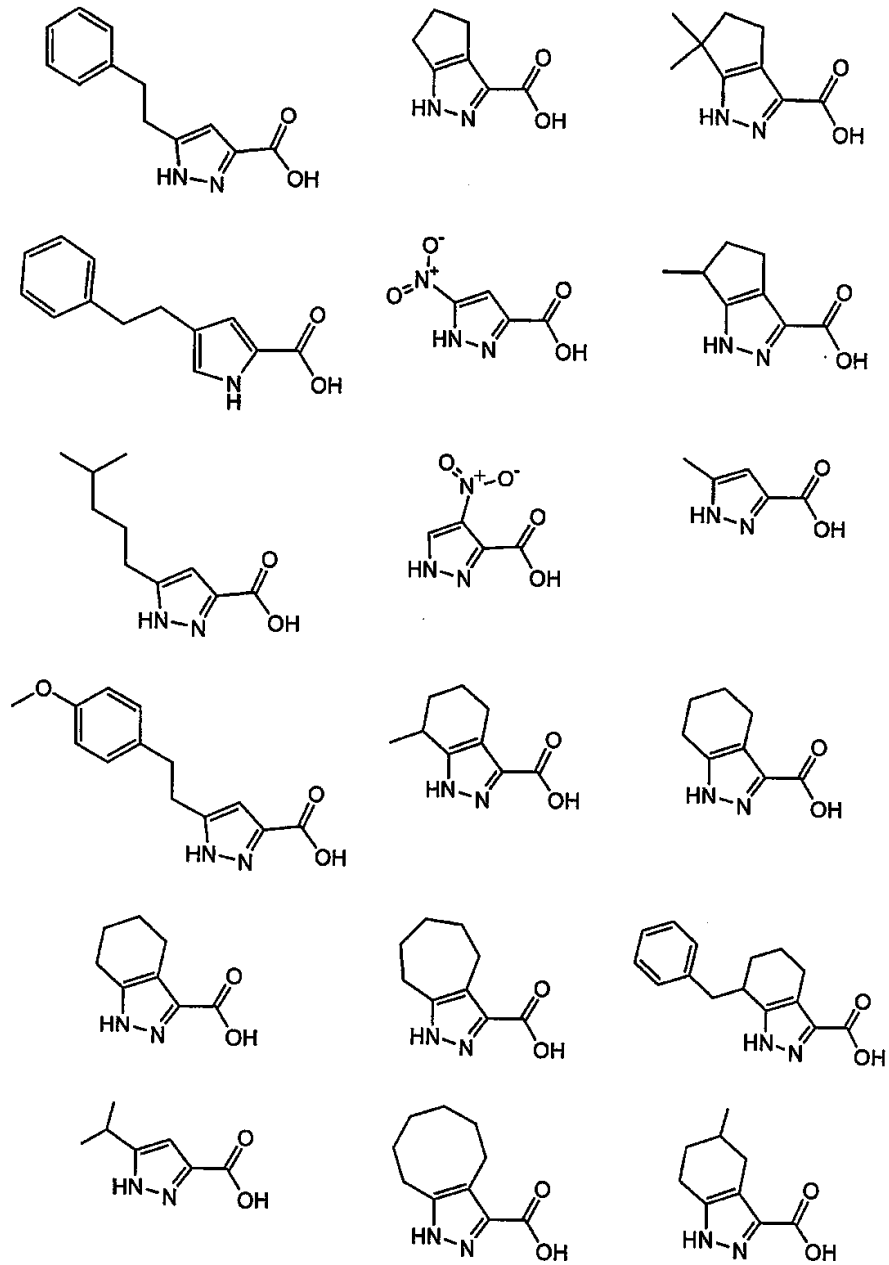
제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

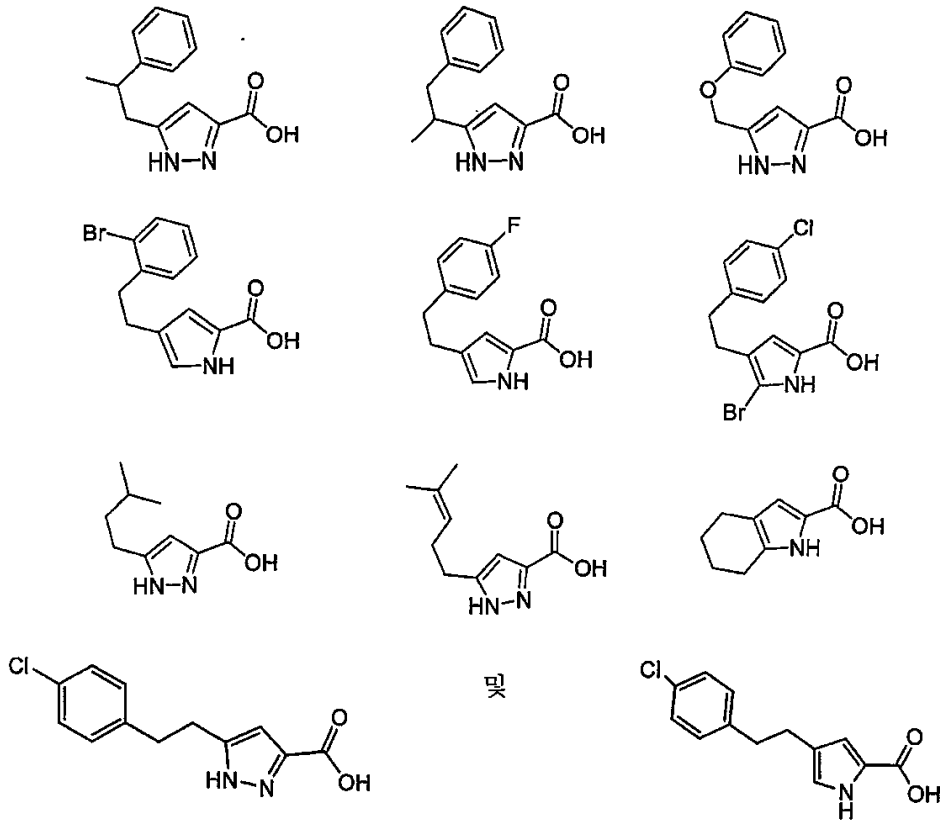
$R^5$ 가 치환된 아릴인 약학 조성물.

**청구항 40.**

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 중에서 선택되는 약학 조성물:

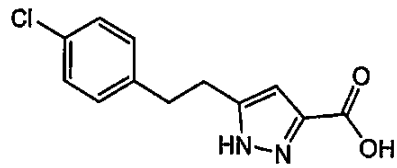




청구항 41.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

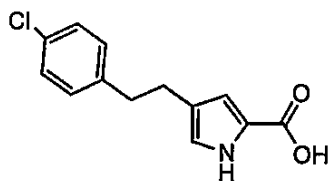
화학식 I의 화합물이 하기의 화합물인 약학 조성물:



청구항 42.

제 29 항 또는 제 30 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기의 화합물인 약학 조성물:



명세서

**배경기술**

관련 출원의 상호참조

본 출원은 2003년 12월 29일자로 출원된 미국 가 출원 제 60/532,979 호의 정규 출원이며 그의 이점을 청구한다. 미국 가 출원 제 60/532,979 호의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.

발명의 배경 기술

D-아미노산 옥시다제(DAAO) 효소는 D-아미노산을 대사하며, 특히 생체 외에서 생리학적 pH에서 D-세린을 대사한다. DAAO는 포유동물의 뇌와 말초 부위에서 발현된다. 신경전달물질로서 D-세린의 역할은 글루타메이트 수용체(신경세포에서 발현되는 이온 채널로, 본 발명에서는 NMDA 수용체로서 나타낸다)의 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 선택성 하위 유형 (selective subtype)의 활성화에 중요하다. DAAO의 효소 주기를 억제하는 작은 유기 분자들은 D-세린의 수준을 조절할 수 있으며, 따라서 뇌에서 NMDA 수용체의 활성화에 영향을 미친다. NMDA 수용체 활성화는 다양한 질병 상태들, 예를 들어 정신분열증, 정신병, 조화운동불능증, 허혈, 신경병 통증을 포함한 여러 형태의 통증, 및 기억력 및 인지 결손에 중요하다.

DAAO의 효소 주기를 억제하는 작은 유기 분자들은 D-세린 산화의 독성 대사산물, 예를 들어 과산화 수소 및 암모니아의 생성을 또한 억제할 수 있다. 따라서, 이러한 분자들은 신경퇴행성 장애에서 세포 손실의 진행에 영향을 미칠 수 있다. 신경퇴행성 질병은 CNS 신경세포 및/또는 말초 신경세포가, 대개는 상기 신경세포 자체 또는 다른 신경세포들과의 접촉면 (interface) 구조의 물리적 열화 (deterioration)를 수반하는(또한 추정 상 이에 의해 유발되는) 진행성 기능 상실 (progressive loss of function)을 겪는 질병이다. 상기와 같은 이상에는 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 신경병 통증이 있다. N-메틸-D-아스파테이트(NMDA)-글루타메이트 수용체는 중추신경계(CNS) 전체를 통해 흥분시냅스에서 발현된다. 상기 수용체는 광범위한 뇌 과정들, 예를 들어 특정 유형의 기억 형성 및 학습과 관련된 시냅스 가소성을 매개한다. NMDA-글루타메이트 수용체는 신경전달을 수행하기 위해 2 개의 작용물질들의 결합을 필요로 한다. 이러한 작용물질 중 하나는 흥분 아미노산 L-글루타메이트이고, 반면에 소위 "스트리크닌-불감성 글리신 부위"의 두 번째 작용물질은 현재 D-세린인 것으로 생각된다. 동물에서, D-세린은 세린 라세마제에 의해 L-세린으로부터 합성되고, DAAO에 의해 그의 상응하는 케토산으로 분해된다. 이와 함께, 세린 라세마제와 DAAO는 D-세린의 CNS 농도 조절에 의해 NMDA 신경전달을 조절하는데 결정적인 역할을 하는 것으로 생각된다.

알츠하이머병은 전형적으로는 기억 상실, 혼동 (confusion) 및 지남력 장애 (disorientation)을 나타내는, 정신 황폐 (mental deterioration)를 수반하는 치매의 형태로서 나타난다. 본 발명과 관련하여, 치매는 다수의 인지 기능 영역에서의 진행성 감퇴 증후군으로서 정의되며, 결국에는 정상적인 사회적 및/또는 업무상 수행능을 유지할 수 없게 된다. 초기 증상으로는 기억 착오 (memory lapse), 및 가볍지만 진행성인 특정 인지 기능, 예를 들어 언어(언어상실), 운동 기능(행위상실) 및 지각(인식불능)의 저하가 있다. 알츠하이머병의 가장 초기 소견은 종종 기억력 손상이며, 이는 국립 신경 및 의사소통 장애 및 중풍-알츠하이머병 연구소 및 알츠하이머병 및 관련 장애 협회(NINCDS-ADRDA) 기준(McKhann et al., 1984, Neurology 34:939-944)(알츠하이머병에 특이적이다), 및 정신 장애에 대한 미국 정신병 협회의 진단 및 통계 매뉴얼, 제 4 판(DSM-IV) 기준(모든 형태의 치매에 적용될 수 있다) 모두의 치매 진단에서 요구되어 진다. 환자의 인지 기능을 또한 알츠하이머병 평가 검사-인지 하위검사(ADAS-cog; Rosen et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364)에 의해 평가할 수 있다. 알츠하이머병을 전형적으로는 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 예를 들어 타크린 하이드로클로라이드 또는 도네페질에 의해 치료한다. 불행하게도, 현재 이용가능한 몇몇 형태의 기억상실 및 손상된 학습 치료는 환자에게 어떤 현저한 차이를 나타낼 정도로 충분히 효과적인 것으로 간주되지 않으며, 현재 상기와 같은 치료에 사용하기 위한 표준 뇌기능개선제 (nootropic drug)은 없다.

신경정신병 장애는 정신분열증, 자폐증 및 주의력 결핍 장애를 포함한다. 임상가들은 상기와 같은 장애들 간의 차이를 인정하고 있으며, 이들을 분류하는 다수의 분류표가 존재한다. 미국 정신병 협회에서 발행한 문헌[ *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, Fourth Ed., (DSM-IV-R)*]은 숙련가가 신뢰하는 표준 진단 시스템을 제공하며, 이는 본 발명에 참고로 인용된다. 상기 DSM-IV의 틀에 따라, 추측 I의 정신 질환은 아동기에 진단된 장애(예를 들어 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)) 및 성인기에 진단된 장애를 포함한다. 성인기에 진단된 장애로는 (1) 정신분열증 및 정신병; (2) 인지 장애; (3) 기분 장애 (mood disorder); (4) 불안 관련 장애; (5) 식사 장애; (6) 물질 관련 장애; (7) 성격 장애; 및 (8) 상기 분류표에 "아직 포함되지 않은 장애"가 있다.

ADD 및 ADHD는 어린이들에게 가장 만연한 장애이며, 증가된 운동 활동 및 감소된 주의력 기간 (span)과 관련이 있다. 이러한 장애는 통상적으로 정신자극제, 예를 들어 메틸페니데이트 및 텍스트로암페타민 설페이트의 투여에 의해 치료된다.

정신분열증은 사고 과정의 기능장애, 예를 들어 망상 (dellusion), 환각 (halluciation), 및 타인으로부터의 환자의 관심의 광범위한 도피를 특징으로 하는 일단의 신경정신의학 장애를 나타낸다. 전세계 인구의 약 1%가 정신분열증에 걸려 있으며, 상기 장애는 높은 이환률 (morbidity)과 사망률 (mortality)을 동반한다. 소위 정신분열증의 음성 증상은 감정적인 둔화, 무반응, 자발적인 언어의 제한 (alogia) 및 사회적 도피를 포함하며, SANS(Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms(SANS), Iowa City, Iowa)를 사용하여 측정될 수 있다. 정신분열증의 양성 증상은 망상 및 환각을 포함하며, PANSS(양성 및 음성 증상 검사)(Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276)를 사용하여 측정될 수 있다. 정신분열증의 인지 증상은 습득, 조직화, 및 지식 사용의 손상을 포함하며, 양성 및 음성 증후군 검사-인지 하위검사(PANSS-인지 하위검사)(Lindenmayer et al., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182:631-638)에 의해서 또는 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test)와 같은 인지 과제를 사용하여 측정될 수 있다. 도파민 D<sub>2</sub> 수용체 상에서 작용하는 통상적인 정신병 치료제들을 사용하여 정신분열증의 양성 증상, 예를 들어 망상 및 환각을 치료할 수 있다. 일반적으로, 도파민 D<sub>2</sub> 및 5HT<sub>2</sub> 세로토닌 수용체 상에서 작용하는 통상적인 정신병 치료제 및 비전형적인 정신병 치료제는, 감정 둔화(즉 얼굴 표정의 결여), 무반응 및 사회적 도피 등의 음성 증상 및 인지 부족을 치료하는 능력에 있어서 제한된다.

기억 및 학습 결손으로서 나타나는 다른 이상들에는 양성 건망증 및 폐쇄된 두부 손상이 있다. 양성 건망증은 기억에 한번 기록, 학습 및 저장된 정보를 생각해내거나 상기할 수 없는 가벼운 성향(예를 들어 열쇠를 둔 곳이나 차를 주차한 곳을 기억하지 못함)을 지칭한다. 양성 건망증은 전형적으로는 40 세 이후의 개인이 걸리며 표준 평가 수단, 예를 들어 웨슬러 기억력 검사(Wechsler Memory Scale)에 의해 인지될 수 있다. 폐쇄된 두부 손상은 두부 손상이나 외상 (trauma) 후의 임상적인 이상을 지칭한다. 인지 및 기억 손상을 특징으로 하는 상기와 같은 이상은 DSM-IV에 따라 "일반적인 의학적 이상으로 인한 기억상실 장애"로서 진단될 수 있다.

DAAO의 공지된 억제제는 문헌[Frisell, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **223**:75-83(1956); 및 Parikh *et al.*, *JACS*, **80**:953 (1958)]에 개시된 바와 같은 벤조산, 피롤-2-카복실산, 및 인돌-2-카복실산을 포함한다. 인돌 유도체 및 특히 몇몇 인돌-2-카복실레이트가 상기 문헌에 신경퇴행성 질병 및 신경독성 손상의 치료에 대해 개시되었다. EP 396124에는 CNS 장애 또는 외상 사건으로부터 발생하는 신경독성 손상의 치료 또는 관리, 또는 신경퇴행성 질병의 치료 또는 관리를 위한 인돌-2-카복실레이트 및 유도체가 개시되어 있다. 출산전후 질식 (perinatal asphyxia)과 관련된 저산소증, 무산소증, 허혈, 심장 정지 또는 발작을 포함한, 신경독성 손상을 발생시킬 수 있는 외상 사건의 다수의 예들이 제공되어 있다. 신경퇴행은 경련 및 간질과 같은 CNS 장애와 관련이 있다. 쿠골라(Cugola)의 미국 특허 제 5,373,018; 5,374,649; 5,686,461; 5,962,496; 및 6,100,289 호에는 인돌 유도체를 사용하는 신경독성 손상 및 신경퇴행성 질병의 치료가 개시되어 있다. 상기 참고문헌들 중 어느 것도 학습, 기억 또는 인지의 개선이나 향상을 언급하고 있지 않다.

WO 03/039540에는 인돌-2-카복실산을 포함한 DAAO 억제제를 사용하는 학습, 기억 및 인지의 향상 및 신경퇴행성 장애의 치료가 개시되어 있다. 그러나, 기억 결함 (defect), 손상된 학습 및 인지 상실, 및 NMDA 수용체 활성화와 관련된 다른 증상, 또는 그의 결여의 치료에 임상적으로 유효한 새로운 약물이 여전히 필요하다.

몇몇 피라졸-3-카복실산이 반 허크(van Herk) 등에 의해 니코틴산 수용체의 부분 작용물질로서 개시되었다(*J. Med. Chem.*, 46(18):3945-51(2003)). 상기 화합물의 합성 경로는 입증되어 있으며, 상기 화합물에 의한 니코틴산의 결합 억제가 측정되었다. NMDA 수용체에서의 활성화 또는 DAAO의 억제에 대한 언급은 없다.

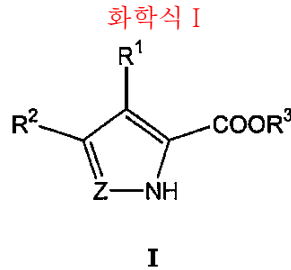
### 발명의 요약

뜻밖에도 몇몇 피롤 및 피라졸 유도체가 공지된 억제제들보다 더 효능 있는 DAAO 활성 억제제를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물은 생체 외에서, 특히 공지된 DAAO 억제제, 예를 들어 벤조산, 피롤-2-카복실산 및 인돌-2-카복실산에 비해 극적으로 낮은 농도로 DAAO를 억제하는 것이 관찰되었다. DAAO 활성을 억제하는 이러한 능력으로 인해, 몇몇 피롤 및 피라졸 유도체들은 각종 질병 및/또는 치료에 유용한데, 이때, 바람직하지 못한 부작용의 감소와 함께, D-세린 수준 및/또는 그의 산화 생성물을 조절하는 것이 증상의 개선에 효과적이다. 특히, 상기 화합물은 D-세린 수준을 증가시키고 D-세린 산화의 독성 생성물 수준을 감소시키는데 유용할 수 있으며; 따라서 상기 화합물은 학습(learning), 기억(memory) 및/

또는 인지(cognition)의 향상, 또는 정신분열증(schizophrenia)의 치료, 알츠하이머 병(Alzheimer's disease)과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증(ataxia)의 치료, 또는 신경퇴행성 질병(neurodegenerative disease)의 신경 기능 특성 상실(loss of neuronal function characteristic)의 예방에 유용하다.

따라서, 하나의 태양에서, 본 발명은 D-세린의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물의 감소, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상, 또는 정신분열증의 치료, 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증의 치료, 신경병 통증의 치료 (treating for neuropathic pain), 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법에 관한 것이다.

상기 방법은 상기의 치료가 필요한 환자에게 치료 량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

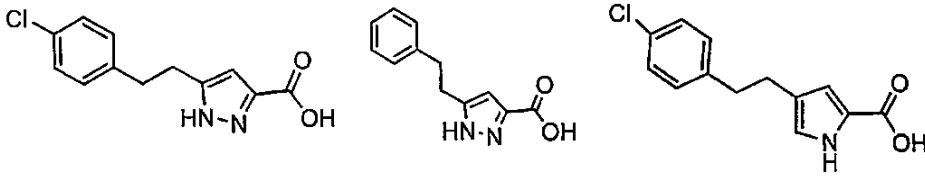
n은 1 내지 6의 정수이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

두 번째 태양에서 본 발명은 자폐증(autism), 정신분열증, 알츠하이머병, 조화운동불능증, 신경병 통증 또는 신경퇴행성 질병의 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 상기 화학식 I의 D-아미노산 옥시다제(DAAO) 억제제를 투여함을 포함하는, 상기 이상의 치료 방법에 관한 것이다.

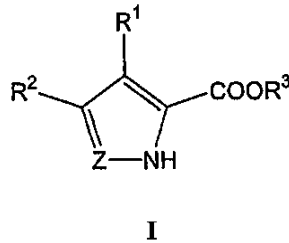
바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 치환된 피롤-2-카복실산 또는 피라졸-3-카복실산, 예를 들어 하기의 화합물들이다:



### 발명의 상세한 설명

본 발명은 D-세린의 증가 및 D-세린 산화의 독성 생성물의 감소, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상; 또는 정신분열증의 치료; 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방; 조화운동불능증의 치료; 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 환자에게 치료 량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:

화학식 I



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및  $(CR^6R^7)_n$  중에서 선택되고;

$R^3$ 은 수소, 알킬 또는  $M^+$  이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

Z는 N 또는  $CR^4$ 이고;

$R^4$ 는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

$R^5$ 는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^4$  중 하나는 수소가 아닌 것이고;

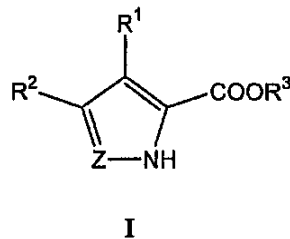
X 및 Y 중 하나 이상은  $(CR^6R^7)_n$ 이다.

화학식 I의 화합물에 의한 치료학적 치료는, 특히 신경퇴행성 질병, 예를 들어 알츠하이머병, 헌팅톤(Huntington's) 또는 파킨슨병(Parkinson's disease)을 앓고 있는 개인에서 기억, 학습 및 인지를 개선 및/또는 향상시킨다. 상기 화합물은 또한 노화와 관련된 인지 기능장애를 개선시키고, 긴장성 정신분열증을 개선시킨다.

화학식 I의 화합물은 DAAO의 억제에 대해서 독특한 약물학적 특징을 가지며 뇌에서, 특히 D-세린 수준의 조절에 의해 NMDA 수용체의 활성화에 영향을 미친다. 따라서, 상기 화합물은 현행 치료 표준 투여에 비해 감소된 부작용과 함께, DAAO, D-세린 및/또는 NMDA 수용체 활성화에 의해 조절되는 이상 (condition) 및 장애 (disorder), 특히 CNS-관련된 장애의 치료에 유효하다. 상기 이상 및 장애에는 비 제한적으로 신경정신의학 장애, 예를 들어 정신분열증, 자폐증, 주의력 결핍 장애(ADD 및 ADHD) 및 아동기 학습 장애; 그리고 신경퇴행성 질병 및 장애, 예를 들어 MLS(소뇌 조화운동불능증), 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 다운 증후군, 신경병 통증 (neuropathic pain), 다발경색 치매(multi-infarct dementia), 간질중첩증(status epilepticus), 타박상(예를 들어 척수 손상 및 두부 손상), 바이러스 감염 유발된 신경퇴행(예를 들어 AIDS, 뇌병증), 간질, 양성 건망증, 및 폐쇄된 두부 손상이 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 대뇌 발작(cerebral stroke), 혈전색전성 발작(thromboembolic stroke), 출혈성 발작 (hemorrhagic stroke), 대뇌 허혈(cerebral ischemia), 대뇌 혈관경련(cerebral vasospasm), 저혈당증(hypoglycemia), 기억상실(amnesia), 저산소증(hypoxia), 무산소증(anoxia), 출산전후 질식(perinatal asphyxia) 및 심장 정지에 따른 신경독성 손상의 치료에 유용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 포유동물에서 DAAO에 의한 D-세린 농도의 증가 및/또는 D-세린 산화의 독성 생성물 농도의 감소, 정신분열증의 치료, 알츠하이머 병과 관련된 기억 및/또는 인지 상실의 치료 또는 예방, 조화운동불능증의 치료, 또는 신경퇴행성 질병의 신경 기능 특성 상실의 예방, 학습, 기억 및/또는 인지의 향상, 또는 신경병 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 각각의 방법은 상기 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함한다:

화학식 I



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 및  $XYR^5$  중에서 선택되거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 5, 6, 7 또는 8-원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및  $(CR^6R^7)_n$  중에서 선택되고;

$R^3$ 은 수소, 알킬 또는  $M^+$  이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

Z는 N 또는  $CR^4$ 이고;

$R^4$ 는 수소, 할로, 니트로, 알킬, 알킬아릴, 아릴알킬 및  $XYR^5$  중에서 선택되고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

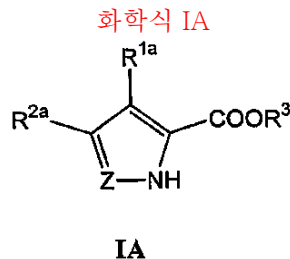
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나 이상은 수소 이외의 것이고;

X 및 Y 중 하나 이상은 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>이다.

일부 실시태양에서, D-세린 또는 사이클로세린을 화학식 I의 화합물(들)과 함께 동시 투여할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 전형적으로는 공지된 DAAO 억제제, 예를 들어 인돌-2-카복실레이트보다 더 선택성이며, NMDA 수용체의 D-세린 결합 부위에서의 결합에 관하여 DAAO 억제에 더 높은 선택성을 나타낸다. 상기 화합물은 또한 양호한 생체 이용률을 포함한 활성의 유리한 프로파일을 나타낸다. 따라서, 상기 화합물은 DAAO, D-세린 또는 NMDA 수용체 활성화에 의해 조절되는 장애의 치료에 대해, 다수의 당해 분야에 공지된 방법들보다 이점을 제공한다. 예를 들어, 다수의 통상적인 정신병 치료제들과 달리, DAAO 억제제는 정신분열증의 인지 증상을 바람직하게 감소시킬 수 있다. 통상적인 정신병 치료제는 종종 바람직하지 못한 부작용들, 예를 들어 지연 운동 이상증(tardive dyskinesia)(비가역적인 불수의 운동 장애), 추체외로 증상(extra pyramidal symptom), 및 정좌불능(akathesi)을 유발하며, 이는 화학식 I 화합물의 투여에 의해 감소되거나 제거될 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 이들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:



상기 식에서,

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아릴알킬, 알킬아릴 및 XYR<sup>5</sup> 중에서 선택되고;

X 및 Y는 독립적으로 O, S, NH 및 (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 중에서 선택되고;

R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 또는 M<sup>+</sup> 이고;

M은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 또는 이들의 혼합물이고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 및 알킬 중에서 선택되고;

Z는 N 또는 CR<sup>4</sup>이고;

n은 1 내지 6의 정수이고;

$R^{1a}$  및  $R^{2a}$  중 하나 이상은  $XYR^5$ 이고;

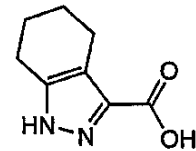
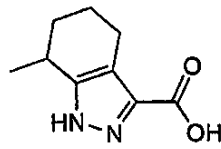
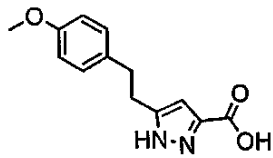
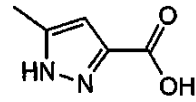
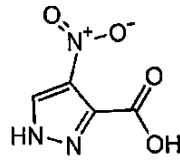
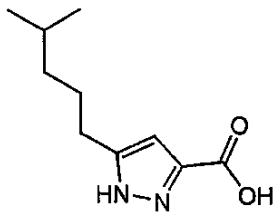
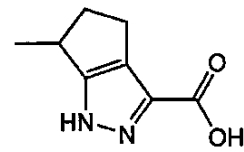
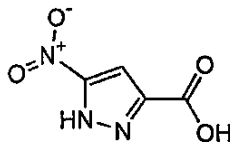
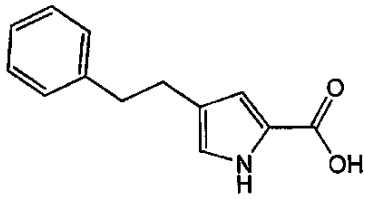
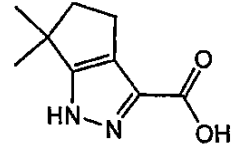
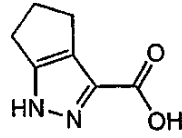
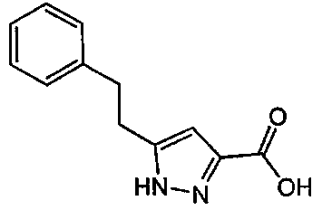
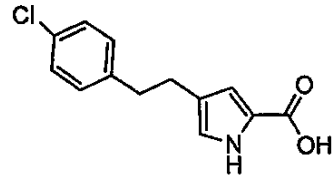
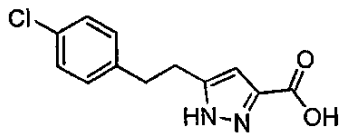
X 및 Y 중 하나 이상은  $(CR^6R^7)_n$ 이나; 단

화학식 1A는 5-펜에틸-1H-피라졸-3-카복실산을 포함하지 않는다, 즉  $R^{1a}$ 가 수소인 경우,  $R^{2a}$ 는  $XYR^5$ 이고; X 및 Y는  $(CR^6R^7)_n$ 이고;  $R^3$ 은 수소이고,  $R^6$  및  $R^7$ 은 수소이고; Z는 N이고; n은 2이고,  $R^5$ 는 폐닐일 수 없다.

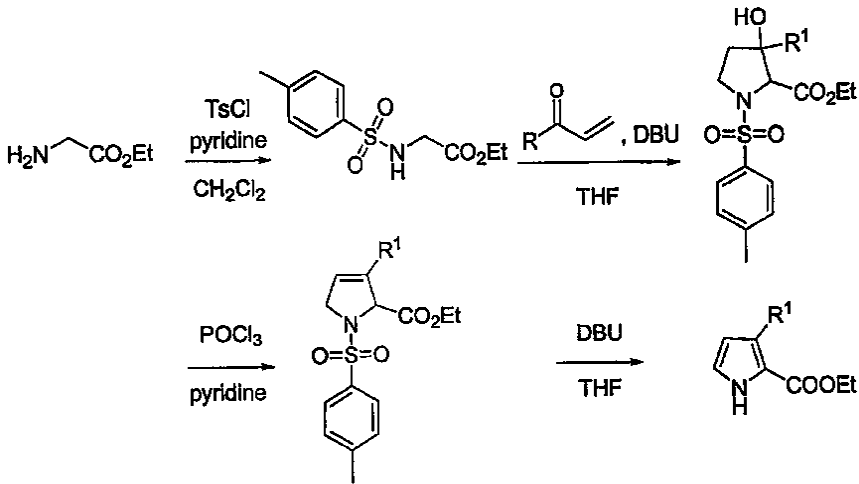
화학식 IA의 화합물은 화학식 I 화합물들의 부분집합(subset)을 형성하며, 따라서 본 발명의 방법에 제한 없이 사용될 수 있다.

바람직한 실시태양에서, 화학식 I 및 IA의 화합물은 4번 위치가 치환된 피롤-2-카복실산이거나, 또는 5번 위치가 치환된 피라졸-3-카복실산이다. 화학식 I 및 IA의 화합물, 4-치환된 피롤-2-카복실산 및 5-치환된 피라졸-3-카복실산에 바람직한 치환체는 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 및 고급 알킬( $C_6-C_{20}$ )이다. 바람직한 아릴알킬 치환체는 아릴에틸 그룹, 특히 펜에틸이며, 이와 같은 실시태양에서, 화학식 I 및 1A의 화합물은 2-원자 쇄(tether)를 통해 피롤의 4번 위치에 결합된 치환되거나 비 치환된 아릴 그룹으로 4 번 위치가 치환된 피롤-2-카복실산이거나, 또는 2-원자 쇄를 통해 피롤의 5번 위치에 결합된 치환되거나 비 치환된 아릴 그룹으로 5 번 위치가 치환된 피라졸-3-카복실산이다. 화학식 I 및 IA의 화합물, 피롤-2-카복실산 및 피라졸-3-카복실산의 다른 바람직한 실시태양에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 5, 6, 7 또는 8원의 치환되거나 비 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

특히 바람직한 피롤 및 피라졸 D-아미노산 옥시다제 억제제는 하기를 포함한다:







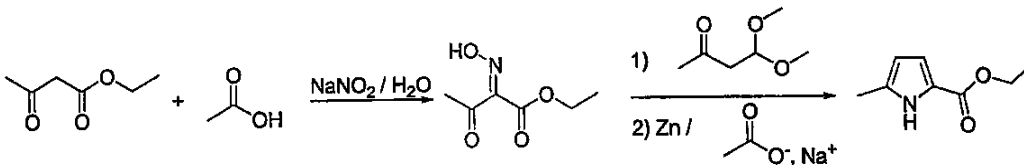
반응식 1에서,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, 니트로, 알킬, 아실, 알킬아릴, 아릴알킬 또는 XYR<sup>5</sup>이고;

R<sup>5</sup>는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다.

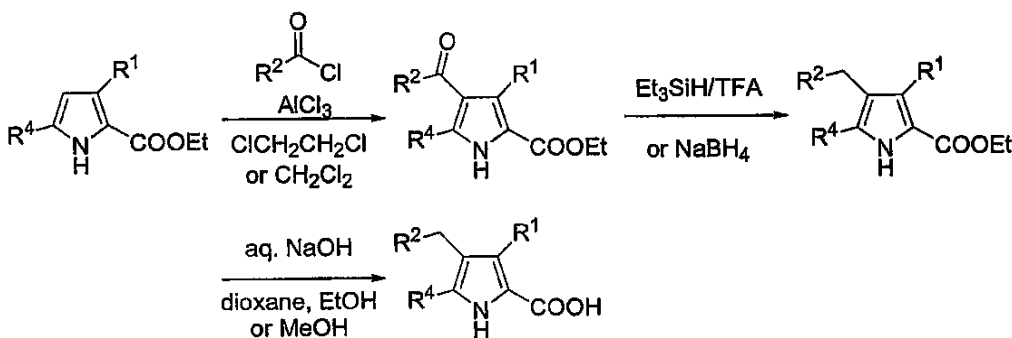
반응식 2

5-치환된-1H-피롤-2-카복실산 에스테르 출발 물질의 합성 방법



반응식 3

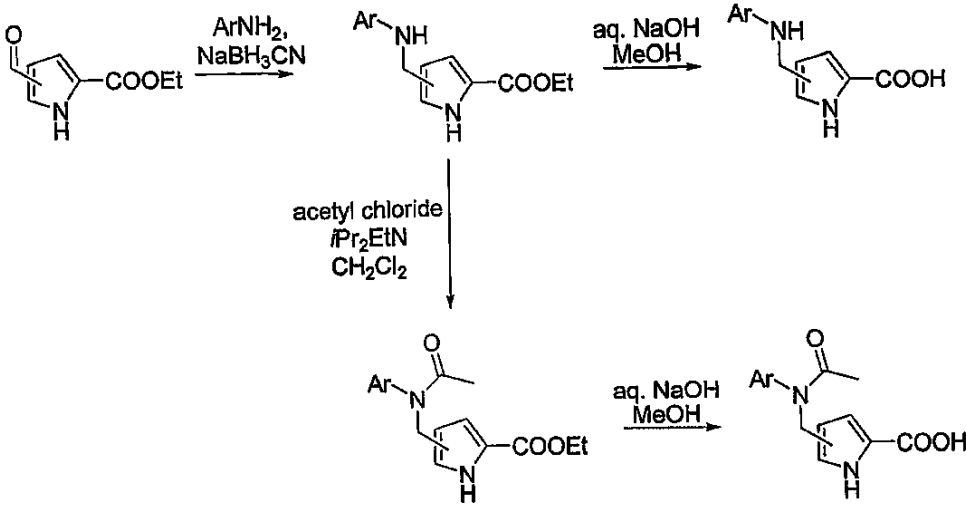
4-치환된-, 3,4-이치환된-, 4,5-이치환된-, 또는 3,4,5-삼치환된 1H-피롤-2-카복실산의 합성 방법



주: 사용된 모든 산 염화물 출발 물질은 상업적으로 입수할 수 있거나, 또는 티오닐 염화물 또는 옥살릴 염화물을 사용하여 필수로 상업적으로 입수할 수 있는 카복실산으로부터 합성되었다. 하기는 전형적인 실험 조건이다: 티오닐 염화물(또는 10 당량의 티오닐 염화물이 있는 톨루엔) 중의 필수 산 용액을 1 내지 4 시간 동안 60 °C에서 가열하여 상응하는 아실 염화물을 수득하고, 이어서 상기 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 상기 산 염화물을 추가의 정제 없이 아실화 반응에 사용하였다.

반응식 4

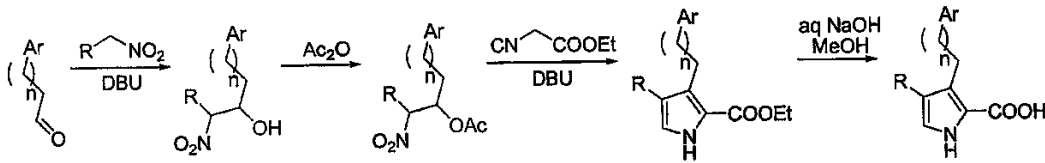
환원적 아민화를 사용한 아민-치환된 1H-피롤-2-카복실산의 합성 방법



주: 본 반응식에서, Ar은 방향족 그룹, 예를 들어 페닐 또는 치환된 방향족 그룹, 예를 들어 4-클로로페닐, 또는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 또한, 다른 산 클로라이드, 예를 들어 프로피오닐 클로라이드를 아세트 클로라이드 대신에 사용할 수 있다.

반응식 5

3,4-이치환된 1H-피롤-2-카복실산의 바톤-자드(Barton-Zard) 합성 방법



본 반응식에서, Ar은 방향족 그룹, 예를 들어 페닐 또는 치환된 방향족 화합물, 예를 들어 4-클로로페닐, n은 0, 1, 또는 2, 또는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, R은 수소, 할로, 니트로, 알킬 또는 아실이다.

본 발명에 따른 치료 대상은 상술한 이상의 치료가 필요한 인간(환자) 및 다른 포유동물을 포함한다. 학습 및 기억의 개선 또는 향상 요법이 필요한 환자는 치매 또는, 학습 및 기억 상실의 증상들을 나타내는 환자이다. 기억상실장애(amnesic disorder)가 있는 개인은 새로운 정보를 학습하는 능력이 손상되거나, 또는 이전에 학습한 정보 또는 과거의 사건들을 상기할 수 없다. 상기 기억력 결손(memory deficit)은 자발적인 상기를 요하는 일에서 가장 분명하며, 검사관이 그 개인에게 나중에 상기할 자극을 제공할 때 또한 분명히 나타날 수 있다. 기억 장애(memory disturbance)는 사회적 또는 업무상 역할 수행에 현저한 손상을 일으키기에 충분히 심각해야 하며, 선행의 역할수행 수준으로부터 현저한 퇴보를 나타내어야 한다. 상기 기억력 결손은 연령과 관련되거나 질병 또는 다른 원인의 결과일 수 있다. 치매는 선행의 역할수행 수준으로부터 현저한 변화를 나타내는, 다수의 임상적으로 현저한 인지 결손, 예를 들어 새로운 물질을 학습하지 못하거나 또는 이전에 학습한 물질을 잊어버리는 것을 포함한 기억력 손상을 특징으로 한다. 기억력은, 정보를 기록하고, 유지하고, 상기하고 인식하는 능력을 측정함으로써 형식적으로(formally) 검사할 수 있다. 치매의 진단은 또한 하기의 인지 장애들 중 하나 이상을 요한다: 언어상실증, 행위상실증, 인식불능증 또는 실행 기능의 장애. 이러한 언어, 운동 수행성능, 목적 인식 및 추상적인 사고 각각의 결손은 기억력 결손과 함께 업무상 또는 사회적 역할 수행에 손상을 일으키기에 충분히 심각해야 하며, 선행의 보다 높은 수준의 역할 수행으로부터의 퇴보를 나타내어야 한다.

화학식 I 및 IA의 화합물을 또한 D-세린 또는 그의 동족체(analog), 예를 들어 D-세린의 염, D-세린의 에스테르, 알킬화된 D-세린 또는 D-세린의 전구체의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용하거나, 또는 정신병 치료제, 우울증 치료제, 정신 자극제 및/또는 알츠하이머병 치료제의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다.

동물에서, 학습 및 기억에 대한 여러 가지 확립된 모델을, 유리한 인지 향상 효과 및 잠재적인 치료 관련 부작용의 검사에 이용할 수 있다. 비 인간 종에서의 인지 변화를 평가하는데 사용될 수 있는 검사에 대한 기재가 문헌[Sarter, Martin,

*Intern. J. Neuroscience*, 32:765-774(1987)]에 제공되어 있다. 상기 검사는 모리스 물 미로(Stewart and Morris, *Behavioral Neuroscience*, R. Saghal, Ed., p. 107(1993)), 샘플에 대한 지연된 불일치 (delayed non-match to sample), 및 사회적 분별 모델을 포함한다.

상기 모리스 물 미로는 학습과 기억에 대한 가장 유효한 모델들 중 하나이며, 각종 약제의 인지 향상 효과에 민감하다. 미로에서 수행된 과제는, 동물의 공간 학습 및 인간의 기억력 강화에 중요한 뇌 영역인 뇌의 해마 조작에 특히 민감하다. 더욱이, 모리스 물 미로 수행능의 개선은 인지 향상제로서 화합물의 임상 효능을 예견한다. 예를 들어, 콜린에스테라제 억제제 또는 선택적인 무스카린 콜린성 작용물질에 의한 치료는, 상기 학습 및 기억에 대한 모리스 물 미로 동물 모델뿐만 아니라 치매에 걸린 임상 집단에서 학습 결손을 역전시킨다. 또한, 상기 동물 패러다임은 기억상실 환자의 특징인 지연 또는 간섭을 예비검사하기 위한, 나이에 따른 손상의 증가 정도 및 증가된 기억력 추적 (memory trace) 취약성의 정확한 모델을 이룬다. 상기 검사는 동물을 미온수의 탱크(가루 우유의 첨가로 인해 불투명함)에 넣는 간단한 공간 학습 과제이다. 상기 동물은 미로 및 시험 방 내에 배치된 가시적인 단서에 대한 플랫폼의 위치를 학습하고; 이러한 학습을 장소 학습 (place learning)이라 칭한다. 동물 그룹에 대조용 용액 또는 적량의 치료제를 훈련 전 또는 훈련 후에 목격하는 시간 간격으로 제공한다. 대조용 동물은 전형적으로는 3일 훈련 후 5 내지 10 초 내에 상기 플랫폼에 도달한다. 치료제의 기억력 조절 효과의 척도는 상기 기간의 이동이다. 상기 검사의 두 번째 또는 탐침 단계에서, 상기 플랫폼의 위치를 이미 학습한 동물들을 상기 플랫폼을 제거한 탱크에 넣는다. 상기 플랫폼의 위치를 기억하는 동물들은 상기 플랫폼을 함유했던 4분역 (quadrant) 안에서 보다 많은 시간을 소비할 것이며, 이전에 상기 플랫폼이 차지했던 위치를 보다 많이 건널 것이다. 기억력 또는 인지능력의 증가는, 동물들이 대조용 동물에 비해 올바른 4분역에서 더 많은 시간을 소비하거나 이전에 상기 플랫폼이 차지했던 위치를 더 많이 건넌에 의해 명백하게 나타난다. 기억력 또는 인지능력의 감소는 동물들이 대조용 동물에 비해 올바른 4분역에서 더 적은 시간을 소비하거나 상기 플랫폼 위치를 덜 건넌에 의해 분명히 나타난다.

샘플에 대한 지연된 불일치 검사에서 동물에게 자극(예를 들어 레버 A)을 제공한다. 일정 시간 후에, 상기 동물에게 두 번째 선택(예를 들어 레버 A 및 레버 B)을 제공한다. 원래의 자극과 일치하지 않는 선택(레버 B)을 택한 경우 리워드 (reward)이 주어진다. 적합한 선택을 선택할 기회보다 더 많은 횟수 선택함은 원래의 자극을 기억하였음을 가리킨다. 자극과 선택 반응 간의 시간이 증가함에 따라, 수행능은 감소하고 순수한 기회에 접근한다. 소정의 시간에서 올바른 선택 횟수는 인지 능력과 관련이 있다. 인지 또는 기억력 결손은 물리적으로, 생화학적으로, 또는 나이 든 동물의 사용에 의해 유발될 수 있다.

사회성 상호작용 검사에서, 외부 동물(동물 B)을 시험 동물(동물 A)의 본 우리에 도입시킨다. 동물 A는 상기 도입된 동물을 외부동물로서 인식할 것이며 탐색할 것이다. 동물 B를 제거하고 나중에 다시 도입시키는 경우, 시험 동물(동물 A)은 상기 동물이 앞서 도입된 것을 기억하므로 새로운 우리 짝 (cage mate)을 찾는데 시간을 덜 소비할 것이다. 도입들 사이의 시간이 증가함에 따라, 두 번째는 더 잘 기억하지 못하므로 새로운 동물을 찾는데 보다 많은 시간이 소비된다. 상기 두 번째 도입 중에 새로운 우리 짝을 찾는데 소비된 시간은 인지 능력에 역으로 관련된다. 인지 또는 기억력의 결손은 물리적으로, 생화학적으로 또는 나이 든 동물의 사용에 의해 유발될 수 있다.

인간에서, 학습 및 기억력의 개선 방법을 웨슬러(wechsler) 기억력 검사 및 약식정신상태(mini mental test) 검사와 같은 검사에 의해 측정할 수 있다. 환자, 특히 두부 외상, 코르사코프병 또는 발작을 앓고 있는 환자가 손상된 학습 및 기억력을 갖는지의 여부를 결정하기 위한 표준 임상 검사는 학습 및 기억력에 대한 약식정신상태 검사(Folstein et al., *J. Psychiatric Res.* 12:185, 1975)이다. 상기 검사 결과는 치매 또는 기억상실 장애의 초기 단계에서 급속하게 나빠지는 종류의 단기 작업기억의 지표 (index of short term, working memory)로서 작용한다. 10 쌍의 관련이 없는 단어들(예를 들어 군대 리스트)을 환자에게 읽게 한다. 이어서 환자들에게 각 쌍의 첫 단어를 제공한 경우 두 번째 단어를 상기할 것을 요청한다. 기억력 손상의 척도는 짝을 맞춘 대조용 그룹에 비해 생각해낸 연상(paired-associate) 단어들의 감소된 수이다. 학습 및 기억력의 개선은 (a) 위약 그룹(placebo group)의 구성원들에 비해 치료된 환자들의 수행능들 간의 통계학적으로 현저한 차이; 또는 (b) 질병 모델과 관련된 척도들에 대한 정상 방향의 수행능의 통계학적으로 현저한 변화를 구성한다. 질병의 동물 모델 또는 임상적 경우는 정상 대조군들과 구별될 수 있는 규정(definition)에 의한 증상들을 나타낸다. 따라서, 유효 약물요법의 평가는 중요하지만, 반드시 완전한 증상의 역전을 나타낼 필요는 없다. 기억 과제의 수행능을 개선시키는 작용을 하는 임상적으로 유효한 "인지 향상" 약물에 의해서 기억 병리상태의 동물 및 인간 모델 모두에서 개선이 촉진될 수 있다. 예를 들어, 치매 및 알츠하이머 유형의 기억력 상실을 앓고 있는 환자에서 콜린유사물질 대체 요법으로서 작용하는 인지 향상제는, 연상(paired-associate) 과제와 같은 상기 패러다임에서 단기 작업 기억을 현저하게 개선시킨다. 기억력 손상에 대한 치료적 중재(therapeutic intervention)를 위한 또 다른 잠재적인 용도가, 노화 마우스에서 최근 기억에 대한 장기적인 연구에 의해 유효하게 모델화된 나이 관련 수행능의 결손에 의해 제시된다.

웨슬러 기억력 검사는 인지 기능 및 기억력에 대해 널리 사용되는 지필 시험이다. 정상 집단에서, 표준화된 검사는 평균 100 및 표준 편차 15를 산출하며, 따라서 가벼운 기억상실증은 10 내지 15 점 감소로 검출할 수 있고, 보다 심한 기억상실

증은 20 내지 30 점 감소 등으로 검출할 수 있다. 임상 인터뷰 중, 종합 검사(battery of test), 예를 들어 비 제한적으로 약 식정신상태 검사, 웨슬러 기억력 검사 또는 연상학습방식을 적용시켜 징후적인 기억 상실을 진단한다. 상기 검사는 일반적인 인지 손상과 특정한 학습/기억력 상실 모두에 대한 일반적인 민감도를 제공한다(Squire, 1987). 특정한 치매 또는 기억 상실 장애 진단과 별도로, 상기 임상 수단은 소정 개인의 연령의 정상 범위 내에 있는 노화 과정에 따른 정신 기능의 객관적인 감소를 반영하는 연령 관련된 인지 감퇴를 또한 식별한다(DSM IV, 1994). 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명과 관련하여 학습 및 기억의 "개선"은 연상방식 검사에서, 예를 들어 위약 그룹의 구성원들과 비교한 치료제 처리된 환자의 수행능력 사이에서, 또는 동일한 환자에게 제공된 후속 검사들 사이에서 정상 방향의 통계학적으로 현저한 차이가 존재하는 경우 일어난다.

프리펄스 억제 검사(prepulse inhibition test)를 사용하여 정신분열증 치료에 유효한 화합물들을 확인할 수 있다. 상기 검사는 큰 소리에 노출된 동물 또는 인간이 놀람 반사 (startle reflex)를 나타내거나, 보다 높은 강도의 검사 소리에 앞서 일련의 보다 낮은 강도의 소리에 노출된 동물 또는 인간이 더 이상은 놀람 반사를 나타내지 않는 관찰을 기본으로 한다. 이를 프리펄스 억제라 칭한다. 정신분열증으로 진단된 환자는 프리펄스 억제에 결함을 보인다, 즉 보다 낮은 강도의 프리펄스는 강한 검사 소리에 대해 깜짝 놀라는 반사작용을 더 이상 억제하지 않는다. 프리펄스 억제의 유사 결함을 약물 처리(스코포라민, 케타민, PCP 또는 MK801)를 통해서 또는 새끼를 격리하여 기름으로써 유발시킬 수 있다. 동물의 프리펄스 억제에서 이러한 결함은 정신분열증 환자에서 효능 있는 것으로 공지된 약물에 의해 부분적으로 역전될 수 있다. 동물 프리펄스 억제 모델은 정신분열증 환자의 치료에서 화합물의 효능을 예견하는데 액면 가치를 갖는 것으로 여겨진다.

경우에 따라, 화학식 I 및 IA의 화합물을 또한 D-세린 또는 그의 동족체, 예를 들어 D-세린의 염, D-세린의 에스테르, 알킬화된 D-세린 또는 D-세린의 전구체의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다. 상기 화합물을 또한 정신병 치료제(정신분열증 및 다른 정신 이상 치료용), 정신자극제(주의력 결핍 장애, 우울증 또는 학습 장애 치료용), 우울증 치료제, 뇌 기능개선제(예를 들어 피라세탐, 옥시라세탐 또는 아니라세탐), 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들어 피소스티그민 관련 화합물, 타크린 또는 도네페질) 및/또는 알츠하이머병 치료제(알츠하이머병 치료용)의 투여를 수반하는 요법과 함께 사용할 수 있다. 상기와 같은 연합 요법의 방법들은 본 발명 내에 포함된다.

본 발명에 사용된 "치료학적 유효량"이란 용어는 임의의 의학적 치료에 적용 가능한 합당한 이점/위험 비율에서 동물 중의 하나 이상의 하위 세포 집단에서 DAAO의 억제, 및 그에 따라 상기 처리된 세포에서 그러한 경로의 생물학적 결과를 차단함으로써 일부 목적하는 치료 효과를 생성시키는데 유효한 본 발명의 화합물을 포함하는 화합물, 물질 또는 조성물의 양을 의미한다.

"약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 무기 염기 및 유기 염기를 포함하여 약학적으로 허용 가능한 무독성 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌 디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민)프로카인 및 트로메타민으로부터 제조된 유기 염이 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물을 상업적으로 입수하거나 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 하기 개시되는 방법 또는 그의 변경을 적용해도 된다. 이러한 반응들에서, 그 자체가 공지되었지만 여기에서는 언급되지 않은 변형물들도 또한 사용할 수 있다.

본 발명과 관련하여, 알킬은 저급 알킬 및 고급 알킬을 포함하여, 선형, 분지 또는 환상 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함함을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 C<sub>20</sub> 이하의 것들이다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹을 지칭하며, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필 및 *n*-, *s*- 및 *t*-부틸을 포함한다. 고급 알킬은 7 개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 7 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 지칭하며, *n*-, *s*- 및 *t*-헵틸, 옥틸 및 도데실을 포함한다. 사이클로알킬은 알킬의 부분집합이며 탄소수 3 내지 8의 환상 탄화수소를 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 노르보닐이 있다.

아릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리; 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 비사이클릭 9- 또는 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리; 또는 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 트리사이클릭 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미한다. 상기 방향족 6- 내지 14-원 카보사이클릭 고리는, 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌이 있으며; 상기 5- 내지 10-원 방향족 헤테로사이클릭 고리의 예로는 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 피롤, 푸란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸이 있다.

아릴알킬은 아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 벤질 및 펜에틸이 있다. 헤테로아릴알킬은 헤테로아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 피리디닐메틸 및 피리미디닐메틸이 있다. 아릴알킬은 하나 이상의 알킬 그룹이 결합된 아릴 잔기를 의미한다. 예로서 톨릴 및 메시틸이 있다.

알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모 구조에 결합된 직쇄, 분지, 환상 형태 및 이들의 조합의 하나 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 및 사이클로헥실옥시가 있다. 저급 알콕시는 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.

아실은 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 결합된, 직쇄, 분지, 환상 형태의 포화, 불포화 및 방향족 및 이들의 조합의 하나 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 아실 잔기 중의 하나 이상의 탄소를, 모 화합물에 대한 결합 지점이 카보닐에 남아있는 한, 질소, 산소 또는 황으로 대체시킬 수 있다. 예로서 아세틸, 벤조일, 프로피오닐, 이소부티릴, *t*-부톡시카보닐 및 벤질옥시카보닐이 있다. 저급 아실은 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.

헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭은 탄소들 중 하나 내지 2 개가 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체된 사이클로알킬 또는 아릴 잔기를 의미한다. 본 발명의 범위 내에 있는 헤테로사이클의 예로는 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조디옥산, 벤조디옥솔(치환체로서 존재하는 경우 통상적으로 메틸렌디옥시페닐이라 칭한다), 테트라졸, 모르폴린, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 티오펜, 푸란, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 디옥산 및 테트라하이드로푸란이 있다.

치환된 (substituted)이란 용어는 비 제한적으로 알킬, 알킬아릴, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴을 포함하는 잔기를 일컫는데, 이때 상기 잔기 중의 3 개 이하의 H 원자가 저급 알킬, 치환된 알킬, 치환된 알킬, 할로알킬, 알콕시, 카보닐, 카복시, 카복스알콕시, 카복사미도, 아실옥시, 아미디노, 니트로, 할로젠, 하이드록시, OCH(COOH)<sub>2</sub>, 시아노, 1차 아미노, 2차 아미노, 아실아미노, 알킬티오, 설펡사이드, 설펡, 페닐, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 잔기를 지칭한다.

할로알킬은 하나 이상의 H 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭하며; 할로알킬이란 용어는 퍼할로알킬을 포함한다. 본 발명의 범위 내에 있는 할로알킬 그룹의 예로는 CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> 및 CF<sub>3</sub>가 있다.

옥사알킬은 하나 이상의 탄소가 산소에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 상기는 알킬 잔기를 통해 모 구조에 결합된다. 예로서 메톡시프로폭시, 3,6,9-트리옥사데실 등이 있다. 옥사알킬이란 용어는 당해 분야(Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, American Chemical Society 발행, ¶196 참조, 단 ¶127(a)의 제한은 없다)에서 이해되는 그대로를 가리킨다, 즉 상기는 산소가 단일 결합을 통해 그의 이웃 원자에 결합하는(에테르 결합을 형성하는) 화합물을 지칭하며; 카보닐 그룹에서 발견되는 바와 같이 이중 결합된 산소를 지칭하는 것은 아니다. 유사하게, 티아알킬 및 아자알킬은 하나 이상의 탄소가 각각 황 또는 질소로 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필이 있다.

본 발명과 관련하여, DAAO 억제제로서 활성을 갖는 것으로 간주되는 화합물은 약  $\leq 100 \mu\text{M}$ , 바람직하게는 약  $\leq 10 \mu\text{M}$ , 보다 바람직하게는 약  $\leq 1 \mu\text{M}$ 의 농도에서 DAAO의 효소 주기의 50% 억제(IC<sub>50</sub>)를 나타내는 화합물이다.

본 발명에 개시된 화합물들 중 다수는 하나 이상의 비대칭 중심(asymmetric center)을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체 이성질체(diastereomer), 및 (R)- 또는 (S)-의 절대 입체 화학의 용어로 정의될 수 있는 다른 입체 이성질체들을 제공할 수 있다. 본 발명은 모든 상기와 같은 가능한 이성질체들뿐만 아니라 그들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태들도 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)- 이성질체를 키랄 합성 단위체 (synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법을 사용하여 분리(resolve)시킬 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하고 달리 나타내지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태들도 또한 포함하고자 한다.

화학식 I 및 IA의 화합물을 원료 화합물로서 투여하는 것이 가능할 수도 있지만, 상기 화합물을 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I 및 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분들과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 제형의 다른 성분들과 혼화성(compatible)이고 상기 제형의 수용자에게 해롭지 않다는 의미에서, "허용 가능(acceptable)"해야 한다.

상기 제형은 경구, 비 경구(피하, 피 내, 근육 내, 정맥 내 및 관절 내 포함), 직장 및 국소(피부, 볼, 설하 및 안 내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 장애에 따라 다를 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 모든 방법들은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물("유효 성분")을 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형을 상기 유효 성분과 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 회합하고, 이어서 필요에 따라 생성물을 목적하는 제형으로 성형함으로써 제조한다. 경구 제형은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며, 이의 일반적인 제조 방법은 임의의 표준 제약 학부 교과서, 예를 들어 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy.*, A.R. Gennaro, ed. (1995)](상기 문헌의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다)에서 발견된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형을 별도의 단위, 예를 들어 캡슐, 향낭(cachet) 또는 정제(각각 소정량의 유효 성분을 함유한다)로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 유효 성분을 또한 환약(bolues), 연약 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.

정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분들과 함께 압착(compression) 또는 성형(molding)에 의해 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 유효 성분을, 자유 흐름 형태 (free-flowing form), 예를 들어 분말 또는 과립으로 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시켜 제조할 수 있다. 상기 정제를 임의로 코팅하거나 상기 정제에 금을 새길 수 있으며, 상기 중의 유효 성분의 지속적이거나, 지연되거나 조절되는 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다. 경구 및 비 경구 서방성 약물 전달 시스템은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며, 경구 또는 비 경구로 투여된 약물의 서방성을 성취하기 위한 일반적인 방법은, 예를 들어 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, pages 1660-1675(1995)]에서 발견된다.

비 경구 투여용 제형은 산화방지제, 완충제, 세균 발육 저지제(bacteriostats) 및 상기 제형을 목적하는 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질(solute)을 함유할 수 있는 수성 및 비 수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비 경구 투여용 제형은 수성 및 비 수성 멸균 현탁액을 포함하며, 이는 또한 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있다. 상기 제형을 수회 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰풀(ampoule) 및 바이알의 단위 용량으로 제공할 수 있으며, 사용 직전에, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수, 인산염 완충 염수(PBS) 등의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조(동결 건조) 조건에서 보관할 수 있다. 일시 주사 용액 및 현탁액을 앞서 개시한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다. 직장 투여용 제형을 통상적인 담체, 예를 들어 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 좌약으로서 제공할 수 있다. 구강, 예를 들어 볼 또는 설하 국소 투여용 제형은 슈크로즈 및 아라비아 고무 (acacia) 또는 트라가칸트와 같은 팜미 베이스 중에 유효 성분을 포함하는 로젠지, 그리고 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로즈 및 아라비아 고무와 같은 베이스 중에 유효 성분을 포함하는 파스틸 (pastille)을 포함한다.

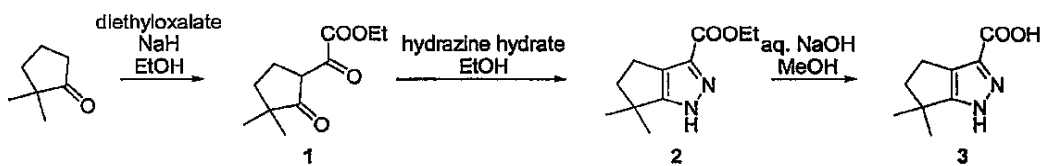
화학식 I 및 IA의 화합물을 함유하는 약학 조성물을 편의상 단위 투여형으로 제공하며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제형은 유효 용량 또는 그의 적합한 분획의 유효 성분 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 것이다. 예방학적 또는 치료학적 용량의 크기는 전형적으로는 치료하려는 이상의 성질 및 중증도 및 투여 경로에 따라 변한다. 용량 및 추정 상 투여 회수도 또한 개인 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 것이다. 일반적으로, 총 1일 용량 범위는 단일 또는 수회 용량으로 하루에 약 1 mg 내지 약 7000 mg, 바람직하게는 하루에 약 1 mg 내지 약 100 mg, 보다 바람직하게는 하루에 약 25 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시태양에서, 상기 총 1일 용량 범위는 하루에 약 50 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 하루에 약 100 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 어린이, 65 세 이상 환자, 및 신장 또는 간 기능이 손상된 환자에게는 처음에 낮은 용량을 제공하고, 상기 용량을 개인의 반응 및 혈액 수준을 기준으로 적정할 것이 추가로 권장된다. 일부의 경우, 당해 분야의 숙련가에게 자명한 바와 같이, 상기 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 더욱이, 임상이나 치료 의사는 요법을 개별 환자의 반응과 함께, 어떻게 그리고 언제 중단, 조절 또는 종료할 것인가를 알고 있음에 주목한다.

상기 특별히 언급한 성분들 이외에, 본 발명의 제형은 문제의 제형 유형에 관해 당해 분야에 통상적인 다른 작용제들을 포함할 수 있음은 물론이다, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형은 팜미제를 포함할 수 있다.

## 실시예

### 피라졸의 제조 과정

실시예 1. 6,6-디메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(3)의 합성:



(3,3-디메틸-2-옥소사이클로펜틸)-옥소아세트산 에틸 에스테르(1)의 합성:

수소화 나트륨(0.428 g, 17.8 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(5.4 ml, 3.3 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. 2,2-디메틸사이클로펜타논(2.00 g, 17.83 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(2.42 ml, 17.8 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 6 시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 반응은 TLC에 의해 완료된 것으로 판단되었다. 상기 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭(quenching)시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 3.4084 g (90.0%)의 조 물질 2를 수득하였으며, 이는 NMR에 따르면 충분히 순수하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. 주: 알드리치(Aldrich)로부터 구입한 NaOEt를 상기 동일 반응계에서 합성한 NaOEt 대신 사용할 수도 있다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.82

(2H, t, J = 7.3 Hz), 1.76 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.07 (6H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,

100 MHz): δ 218, 162.89, 153.15, 115.98, 62.12, 46.16, 36.39, 23.98, 23.87, 14.22 ppm.

6,6-디메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(2)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.229 ml, 4.71 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(4.7 ml, 1 M) 중의 1(0.9961 g, 4.71 몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(2 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시(Combiflash) 컬럼, EtOH 중의 70:30:2 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.6955 g(71.2%)의 2를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 11.04 (1H, broad s), 4.33 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.33

(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.31 (6H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 168.08, 160.61, 128.73, 127.27,

61.15, 47.22, 38.64, 27.57, 22.00, 14.48 ppm.

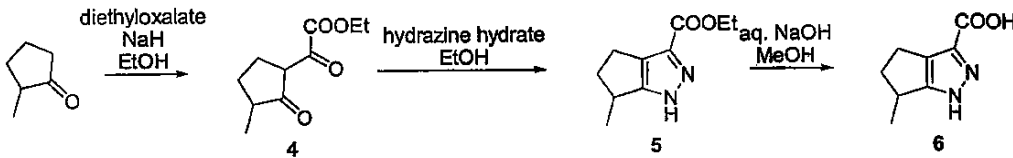
6,6-디메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(3)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 15.1 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(7.6 ml, 0.4 M) 중의 2(0.6289 g, 3.02 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(2.5 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, EtOAc 및 H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 4까지 적가하고, 이어서 유기물을 제거하고, 수성 층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 헥산을 착색된 고체 생성물에 가하고, 상기 착색된 불순물을 피펫으로 제거하였다. 나머지 고체를 건조시켜 미색(off-white) 고체로서 0.2371 g(43.6%)의 3을 수득하였다. 주: 하기 사용된 침전 방법이 바람직한 프로토콜인 듯 하다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.29 (6H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 166.15, 162.23, 130.46, 126.93, 47.10, 38.22, 26.62, 21.52 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 26.62; CH<sub>2</sub> carbons: 47.10, 21.52 ppm. LCMS: 181.4 (M+1); 163.6 ((M+1)-18). HPLC: 7.538 min.

실시예 2. 3-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(6)의 합성:



(3-메틸-2-옥소사이클로펜틸)-옥소아세트산 에틸 에스테르(4)의 합성:

2-메틸사이클로펜타논(1.0058 g, 10.2 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(1.38 ml, 10.2 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 빙욕에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 3.4 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 4를 수득하였다. 상기 조 물질을 98:2 내지 96:4의 헥산:EtOAc로 정제시켜 0.5635 g(27.7%)의 4를 수득하였다.

<sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.96 (1H, ddd, J = 17.6, 8.1, 1.5 Hz), 2.69 (1H, ddd, J = 17.6, 9.5, 8.1 Hz), 2.57 – 2.47 (1H, m), 2.24 (1H, dtd, J = 12.5, 8.3, 2.4 Hz), 1.49 (1H, dtd, J = 12.5, 10.3, 8.4 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.09, 153.19, 117.67, 62.92, 44.76, 30.60, 30.36, 26.55, 14.63, 14.37 ppm.

6-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(5)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.101 ml, 2.05 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.0 ml, 1 M) 중의 4(0.4055 g, 2.05 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 96:4 헥산:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.2003 g(50.4%)의 5를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.55 (1H, broad s), 4.35 (2H,

q, J = 7.1 Hz), 3.26 – 3.16 (1H, m), 2.89 – 2.63 (3H, m), 2.09 – 1.98 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 128.67, 61.32, 39.73, 32.64, 22.94, 19.62, 14.52 ppm. HPLC: 8.901 min.

6-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(6)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 5.02 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(12.5 ml, 0.4 M) 중의 5(0.1949 g, 1.00 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(0.5 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 2 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.1223 g(73.3%)의 6을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

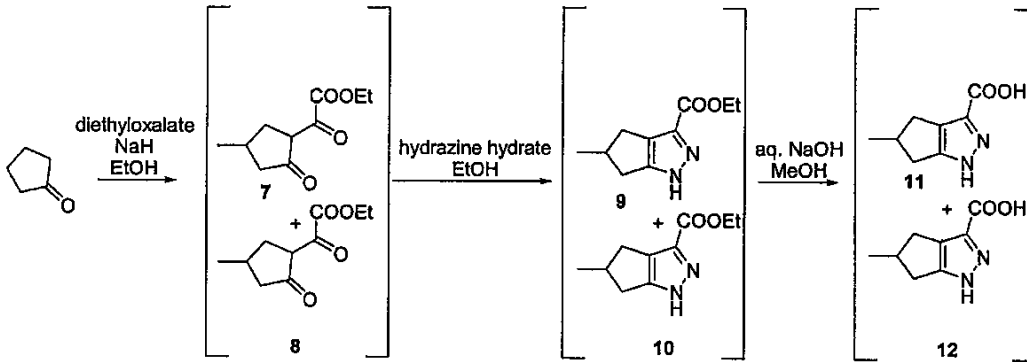
MHz): δ 3.18 – 3.07 (1H, m), 2.84 – 2.62 (3H, m), 2.08 – 1.96 (1H, m), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.49, 163.43, 131.67, 129.41, 40.87, 33.40, 23.61, 19.73 ppm. DEPT

(CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 19.73; CH<sub>2</sub> carbons: 40.87, 23.61; CH carbons: 33.40 ppm.

HPLC: 7.006 min.

실시에 3. 4-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(11) 및 5-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(12)의 합성:



(2-메틸-5-옥소사이클로펜틸)-옥소아세트산 에틸 에스테르(7) 및 (4-메틸-2-옥소사이클로펜틸)-옥소아세트산 에틸 에스테르(8)의 합성:

수소화 나트륨(0.122 g, 5.09 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(1.54 ml, 3.3 M)를 함유하는 NaCl 병옥에 서서히 가하였다. 3-메틸사이클로펜탄온(0.500 g, 5.09 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(0.69 ml, 5.09 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 6 시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 반응은 TLC에 의해 완료된 것으로 판단되었다. 상기 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.5591 g(55.4%)의 조 물질 7 및 8을 약 1:1.1의 혼합물로 수득하였다. 상기 이성체들을 분리시키는 조건은 밝혀지지 않았지만, 상기 혼합물은 NMR에 따르면 충분히 순수하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다. 주: 알드리치로부터 구입한 NaOEt를 상기 동일 반응계에서 합성한 NaOEt 대신 사용할 수도 있다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4.33 & 4.31

(2H, q, J = 7.3 Hz, 3.54 – 3.45, 3.20 – 3.08, 2.64 – 2.30, 2.15 – 2.04, 1.74 – 1.66, 1.35 & 1.34 (3H, t, J

= 7.3 Hz, 1.16 & 1.10 (3H, d, J = 7.3 & 6.4 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 214.05, 162.98,

152.36, 117.34, 62.23, 46.44, 35.92 & 35.76, 29.45 & 28.65, 21.00 & 20.91, 14.25 & 14.17 ppm.

4-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산(9) 및 5-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(10)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.127 ml, 2.62 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.6 ml, 1 M) 중의 7 및 8(0.5064 g, 2.62 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(2.3 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 70:30:2 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.3132 g(63.1%)의 9 및 10을 수득하였다. 상기 이성체들을 분리시키는 조건은 밝혀지지 않았다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11.26 & 11.18 (1H, broad s), 4.35 & 4.34 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.28 – 3.18 (0.48H, m), 3.02 – 2.90 (1.5H, m), 2.86 – 2.76 (0.52H, m), 2.74 – 2.61 (1H, m), 2.09 – 1.88 (1H, m), 2.15 – 1.80 (0.52H, m), 1.36 & 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 & 1.19 (3H, d, J = 6.3 Hz for 1.28 & 4.4 Hz for 1.19) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 133.67, 128.61, 61.12, 40.25 & 39.35, 33.24 & 32.46, 32.30 & 23.91, 21.69 & 20.55, 14.48 & 14.46 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 21.69 & 20.55, 14.48 & 14.46; CH<sub>2</sub> carbons: 61.12, 39.35, 33.24 & 32.46, 23.91; CH carbons: 40.25, 32.30 ppm. HPLC: 8.974 min.

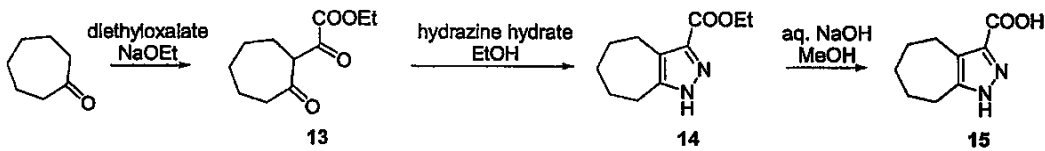
4-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로헵타피라졸-3-카복실산(11) 및 5-메틸-1,4,5,6-테트라하이드로사이클로헵타피라졸-3-카복실산(12)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 8.07 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(4.0 ml, 0.4 M) 중의 9 및 10(0.3132 g, 1.61 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 3 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.1781 g(66.4%)의 11 및 12의 혼합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 3.34 – 3.16, 3.02 – 2.84, 2.80 – 2.58, 2.40 – 2.26, 2.10 – 1.98, 1.28 & 1.20 (3H, d, J = 7.0 & 6.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 162.36 & 162.19, 158.43 & 158.43, 133.52, 128.16, 40.37 & 39.18, 32.39 & 32.06, 32.03 & 22.91, 20.61 & 19.68 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 20.61 & 19.68; CH<sub>2</sub> carbons: 39.18, 32.39 & 32.06, 22.91; CH carbons: 40.37, 32.03 ppm. LCMS: 167.4 (M+1); 149.4 ((M+1)-18); HPLC: 6.984 min.

실시예 4. 1,4,5,6,7,8-헥사하이드로사이클로헵타피라졸-3-카복실산(15)의 합성:



옥소-(2-옥소사이클로헵틸)-아세트산 에틸 에스테르(13)의 합성:

사이클로헵타논(1.9998 g, 17.8 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(2.42 ml, 17.8 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 병옥에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 5.94 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 13을 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 1.9775 g(52.3%)의 13을 수득하였다. 주: 상기 생성물은 이 시점에서 여전히 완전히 순수하지 않았지만, 다음 단계로 진행시켰다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,

400 MHz): δ 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.66 – 2.58 (2H, m), 2.48 – 2.43 (2H, m), 1.77 – 1.59 (6H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3H) ppm.

1,4,5,6,7,8-헥사하이드로사이클로헵타피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(14)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.142 ml, 2.94 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.9 ml, 1 M) 중의 13(0.6229 g, 2.94 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(4.5 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 70:30:2 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.4428 g(72.3%)의 14를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 8.56 (1H, broad s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.92 – 2.86 (2H, m), 2.73 – 2.78 (2H, m), 1.84 – 1.76 (2H, m), 1.65 – 1.57 (4H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.11, 150.70, 134.97, 124.58, 60.85, 32.33, 28.63, 28.32, 27.39, 24.42, 14.47 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.47; CH<sub>2</sub> carbons: 60.85, 32.33, 28.63, 28.32, 27.39, 24.42; ppm. HPLC: 9.19 min.

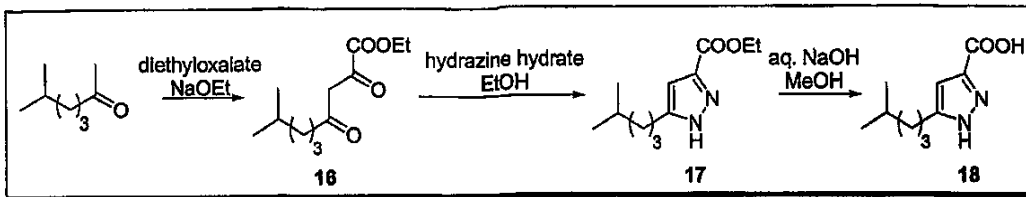
1.4.5.6.7.8-헥사하이드로사이클로헵타피라졸-3-카복실산(15)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 9.66 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(4.8 ml, 0.4 M) 중의 14(0.4029 g, 1.93 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(0.5 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 3.8 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 15를 수득하였다. 주: HCl 첨가 시 용액 중에 녹지 않은 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 8.708 분의 체류 시간 (retention time)을 갖는다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 2.98 – 2.90 (2H, m), 2.80 – 2.72 (2H, m), 1.92 – 1.82 (2H, m), 1.70 – 1.58 (4H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.81, 151.31, 136.87, 125.13, 33.36, 29.73, 28.78, 28.49, 25.17 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 33.36, 29.73, 28.78, 28.49, 25.17 ppm. HPLC: 7.545 min.

실시에 5. 5-(4-메틸펜틸)-1H-피라졸-3-카복실산(18)의 합성:



8-메틸-2,4-디옥소노난산 에틸 에스테르(16)의 합성:

6-메틸-2-헵타논(0.9981 g, 7.80 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(1.06 ml, 7.80 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 빙욕에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 2.6 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 16을 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1의 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 0.8342 g(46.9%)의 16을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,

400 MHz): δ 6.36 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.50 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.68 – 1.59 (2H, m), 1.61 – 1.50 (1H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25 – 1.17 (2H, m), 0.89 (6H, d, J = 7.0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 204.41, 166.93, 163.28, 102.66, 63.29, 41.89, 39.41, 28.92, 23.65, 22.89, 14.33 ppm.

5-(4-메틸펜틸)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(17)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.943 ml, 1.91 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(1.9 ml, 1 M) 중의 16(0.4354 g, 1.91 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 96:4 hexan:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.3132 g(63.1%)의 17을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.60 (1H, broad s), 6.58 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.67 – 1.57 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24 – 1.15 (2H, m), 0.85 (6H, d, J = 6.5 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.22, 106.59, 61.17, 38.58, 27.99, 27.20, 26.57, 22.72, 14.48 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.72, 14.48; CH<sub>2</sub> carbons: 61.17, 38.58, 27.20, 26.57; CH carbons: 106.59, 27.99 ppm. HPLC: 10.072 min.

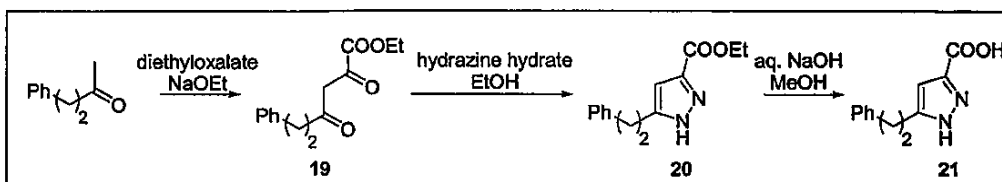
5-(4-메틸펜틸)-1H-피라졸-3-카복실산(18)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 4.97 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(12.4 ml, 0.4 M) 중의 17(0.2229 g, 0.994 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(20 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 2.0 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.1565 g(80.2%)의 18을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 6.56 (1H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.67 (2H, quint, J = 7.8 Hz), 1.63 – 1.51 (1H, m), 1.23 (2H, dt, J = 8.8, 7.1 Hz), 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.79, 149.69, 142.80, 107.65, 39.46, 28.92, 28.11, 26.90, 22.91 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.91; CH<sub>2</sub> carbons: 39.46, 28.11, 26.90; CH carbons: 107.65, 28.92 ppm. HPLC: 8.579 min.

실시예 6. 5-펜에틸-1H-피라졸-3-카복실산(21)의 합성:



2,4-디옥소-6-페닐헵산산 에틸 에스테르(19)의 합성:

벤질아세톤(1.0 g, 6.75 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(0.92 ml, 6.75 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 빙욕에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 2.3 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하

였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 19를 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1의 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 0.7348 g (43.9%)의 19를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,

400 MHz): δ 7.27 – 7.12 (5H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.32, 141.74, 129.43, 129.29, 127.16, 126.95, 103.06, 63.34, 43.46, 31.34, 14.24 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.24; CH<sub>2</sub> carbons: 63.34, 43.46, 31.34; CH carbons: 129.43, 129.29, 127.16, 103.06 ppm. HPLC: 10.279 min.

5-페에틸-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(20)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.109 ml, 2.24 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.2 ml, 1 M) 중의 19(0.5570 g, 2.24 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 70:30:2 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.2983 g(54.4%)의 20을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 11.7 (1H, broad s), 7.30 – 7.11 (5H, m), 6.60 (1H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 – 2.92 (4H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.13, 147.42, 140.97, 128.72, 128.59, 126.48, 106.79, 61.16, 35.63, 28.18, 14.47 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.47; CH<sub>2</sub> carbons: 61.16, 35.63, 28.18; CH carbons: 128.72, 128.59, 126.48, 106.79 ppm. HPLC: 9.299 min.

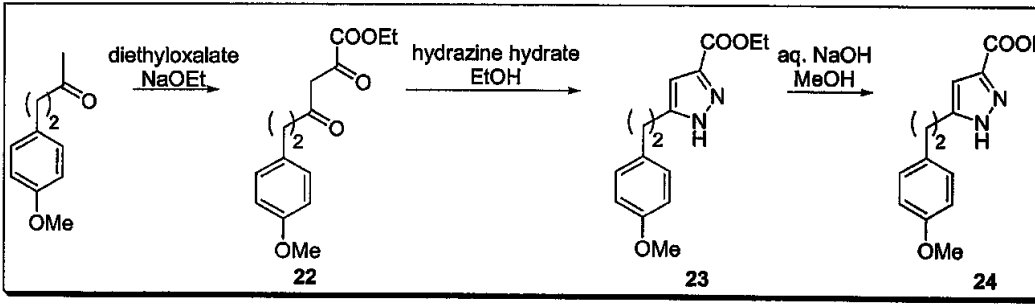
5-페에틸-1H-피라졸-3-카복실산(21)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 5.06 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(2.5 ml, 0.4 M) 중의 17(0.2477 g, 1.01 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(30 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 2.0 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 21을 수득하였다. 주: HCl 첨가 시 용액 중에 녹지 않은 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 8.919 분의 체류 시간을 갖는다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 7.28 – 7.20 (2H, m), 7.20 – 6.92 (3H, m), 6.66 (1H, s), 3.02 – 2.92 (4H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.79, 148.33, 142.96, 142.11, 129.45, 129.43, 127.21, 107.51, 36.56, 28.97 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 36.50, 28.91; CH carbons: 129.45, 129.43, 127.24, 107.60 ppm. HPLC: 8.050 min.

실시에 7. 5-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(24)의 합성:



6-(4-메톡시페닐)-2,4-디옥소헥산산 에틸 에스테르(22)의 합성:

4-(4-메톡시페닐)-2-부타논(14.9908 g, 84.2 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(12.3434 g, 84.2 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 병속에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 28.1 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 교반하였다. 10 분 후에, 반응물이 완전히 고화되었다. 추가로 100 ml의 EtOH를 가하고, 반응물을 밤새 기계적 진탕기 (shaker) 상에 두었다. 반응물을 1N HCl로 0 °C로 쿨링시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 22를 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1의 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 22를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 14.39 (1H, broad s), 7.10 (2H, d, J = 7.1 Hz), 6.82 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.34 (1H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 202.53, 166.46, 162.29, 158.36, 132.36, 129.44, 114.20, 102.11, 62.75, 55.47, 43.02, 29.94, 14.27 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 55.47, 14.27; CH<sub>2</sub> carbons: 62.75, 43.02, 29.94; CH carbons: 129.44, 114.20, 102.11 ppm. HPLC: 10.12 min. (Starting material: HPLC: 9.10 min.)

5-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(23)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.513 ml, 10.6 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(10.6 ml, 1 M) 중의 22(2.9241 g, 10.5 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(45 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 EtOH로부터 결정화시켜 23을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11.67 (1H, broad s), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.57 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.76 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.20, 158.13, 147.05, 141.79, 132.94, 129.42, 113.98, 106.61, 61.02, 55.36, 34.65, 28.23, 14.37 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 55.36, 14.37; CH<sub>2</sub> carbons: 61.02, 34.65, 28.23; CH carbons: 129.42, 113.98, 106.61 ppm. HPLC: 9.200 min.

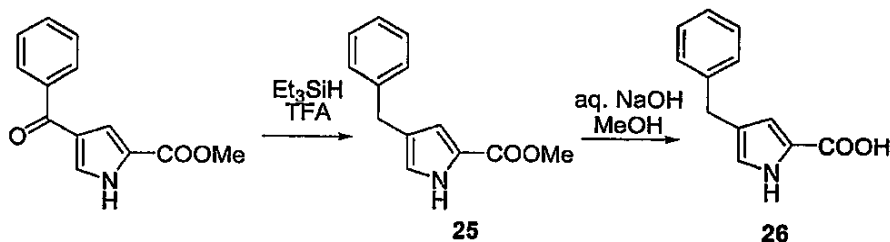
5-[2-(4-메톡시페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(24)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 25.4 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(12.7 ml, 0.4 M) 중의 23(1.391 g, 5.07 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(30 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 10 ml에 용해시켰다. 반응물을 소량의 EtOAc로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성(pH = 2)으로 만들었다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였

다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.3771 g의 비교적 순수한 24를 수득하였다. 24를 따뜻한 MeOH로부터 재결정화에 의해 정제시켜 0.1317 g의 순수한 24를 수득하였다. 모액으로부터 나머지 24를 회수하고자하는 시도는 수행하지 않았다.

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.07 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.53 (1H, s), 3.73 (3H, s), 2.97 – 2.84 (4H, m) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta$  164.86, 159.60, 148.26, 143.15, 134.01, 130.36, 114.81, 107.50, 55.60, 35.67, 29.10 ppm.

실시예 8. 4-벤질-1H-피롤-2-카복실산 메틸 에스테르(26)의 합성:



4-벤질-1H-피롤-2-카복실산 메틸 에스테르(25)의 합성

트리에틸실란(0.215 ml, 1.35 밀리몰)을  $\text{N}_2$  하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(1.04 ml, 0.47 M) 중의 메틸-4-벤조일-1H-피롤-2-카복실레이트(0.1118 g, 0.488 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응을 HPLC에 의해 완료시켰다. 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수(brine)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 25(0.0604 g, 57.5%)를 수득하였다:

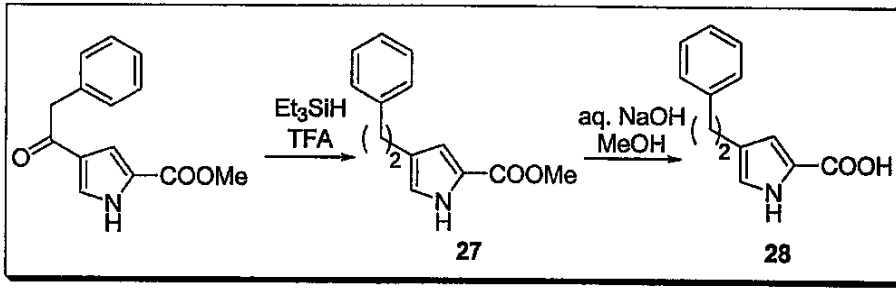
$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.44 (1H, broad s), 7.34 – 7.21 (5H, m), 6.78 (1H, s), 6.75 (1H, s), 3.853 (2H, s), 3.846 (3H, s) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  162.09, 141.68, 128.85, 128.70, 126.25, 125.55, 122.67, 121.86, 115.74, 51.70, 33.41 ppm. HPLC: 9.693 min. (Starting material: 8.611 min.)

4-벤질-1H-피롤-2-카복실산 메틸 에스테르(26)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH( $\text{H}_2\text{O}$  중의 10 M, 1.40 밀리몰)를  $\text{N}_2$  하에서 MeOH(0.70 ml, 0.4 M) 중의 25(0.0602 g, 0.280 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 출발 물질의 침전으로 인해 추가의 MeOH 0.7 ml을 가하고, 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서  $\text{H}_2\text{O}$  0.55 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.0495 g(94.5%)의 26을 수득하였다.

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  10.83 (1H, broad s), 7.27 – 7.11 (5H, m), 6.71 (1H, s), 6.66 (1H, s), 3.78 (2H, s) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta$  164.45, 143.25, 129.58, 129.31, 126.81, 126.18, 123.70, 122.96, 116.68, 34.03 ppm. DEPT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\text{CH}_2$  carbons: 34.03; CH carbons: 129.58, 129.31, 126.81, 122.96, 116.68 ppm. HPLC: 8.647 min.

실시예 9. 4-벤조일-1H-피롤-2-카복실산(28)의 합성:



4-벤에틸-1H-피롤-2-카복실산 메틸 에스테르(27)의 합성:

트리에틸실란(0.323 ml, 2.03 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(1.47 ml, 0.45 M) 중의 메틸-4-페닐아세틸-1H-피롤-2-카복실레이트(0.1593 g, 0.655 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응을 HPLC에 의해 종료시켰다. 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 27(0.0755 g, 50.3%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz): δ 9.17 (1H, broad s), 7.32 – 7.25 (2H, m), 7.23 – 7.17 (3H, m), 6.80 (1H, s), 6.69 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.93 – 2.85 (2H, m), 2.84 – 2.75 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.97, 142.15, 128.70, 128.55, 126.13, 125.96, 122.40, 121.26, 115.28, 51.67, 37.57, 28.92 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 51.67; CH<sub>2</sub> carbons: 37.57, 28.92; CH carbons: 128.70, 128.55, 126.13, 121.26, 115.28 ppm. HPLC: 10.033 min. (Starting material: 8.751 min.)

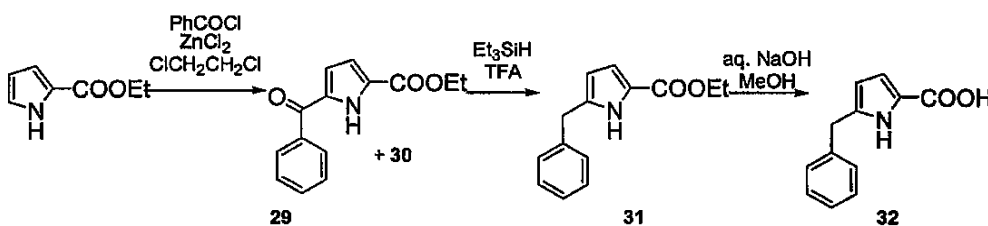
4-벤에틸-1H-피롤-2-카복실산(28)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 1.65 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(0.82 ml, 0.4 M) 중의 27(0.0755 g, 0.329 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 출발 물질의 침전으로 인해 추가의 MeOH 0.7 ml을 가하고, 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(2 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 0.55 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 순수한 28을 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.87 (1H, broad s), 7.25 – 7.18 (2H,

m), 7.17 – 7.69 (3H, m), 6.70 (1H, s), 6.67 (1H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.53, 143.39, 129.50, 129.21, 126.76, 126.38, 123.49, 122.85, 116.48, 38.68, 29.94 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 38.68, 29.94; CH carbons: 129.50, 129.21, 126.76, 122.85, 116.48 ppm. HPLC: 8.579 min.

실시에 10. 5-벤조일-1H-피롤-2-카복실산(32)의 합성:



5-벤조일-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(29) 및 4-벤조일-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(30)의 합성:

소량(2.5 ml)의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(1.0013 g, 7.20 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(10.9 ml, 0.66 M) 중의 아연 클로라이드(1.96 g, 14.4 밀리몰) 및 벤조일 클로라이드(1.67 ml, 14.4 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 10 분 교반한 후에, 상기 빙육을 제거하고, 반응물을 반응이 TLC(35 분, 9:1 헥산:EtOAc)에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 50 °C로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고, 빙수에 조심스럽게 부었다. 반응물을 3 회 분취량 (3 portion)의 용매에 의해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O, 묽은 HCl, 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 내지 50:50 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 29(보다 높은 Rf) 및 순수한 30(보다 낮은 Rf, 0.5646 g, 32.3%)을 수득하였다: 29를 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 추가로 정제시켜 0.6168 g(35.2%)의 29를 수득하였다.

29에 대한 스펙트럼 데이터:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.19 (1H, broad s), 7.90 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 185.37, 160.56, 137.69, 133.30, 132.72, 129.27, 128.69, 127.97, 118.75, 115.72, 61.39, 14.55 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.55; CH<sub>2</sub> carbons: 61.39; CH carbons: 132.72, 129.27, 128.69, 118.75, 115.72 ppm. HPLC: 9.792 min. (Starting material: 8.36 min.)

30에 대한 스펙트럼 데이터:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.29 (1H, broad s), 7.84 (2H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.59 – 7.53 (2H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz), 4.38 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 190.93, 161.47, 139.21, 132.23, 129.22, 128.77, 128.61, 124.35, 116.91, 112.82, 61.30, 14.55 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.55; CH<sub>2</sub> carbons: 61.30; CH carbons: 132.23, 129.22, 128.77, 128.61, 116.91 ppm. HPLC: 9.048 min.

*5-벤질-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(31)의 합성:*

트리에틸실란(0.323 ml, 2.03 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(4.1 ml, 0.42 M) 중의 5-벤조일-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(29)(0.4180 g, 1.72 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 밤새 교반한 후에, 반응이 HPLC에 의해 완료되지 않은 것으로 나타났다. 추가량의 트리에틸실란의 첨가는 HPLC에 의해 어떠한 추가적인 변화도 생성시키지 않았으며, 따라서 반응물을 워크 업 (worked up)하였다. 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 98:2 내지 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 31(0.2190 g, 55.6%)을 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.05 (1H, broad s), 7.35 – 7.28 (2H, m), 7.28 – 7.23 (1H, m), 7.23 – 7.18 (2H, m), 6.85 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.0 (1H, t, J = 3.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.00 (2H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 138.51, 136.86, 128.99, 128.88, 126.98, 122.26, 116.08, 109.41, 60.39, 34.37, 14.70 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.70; CH<sub>2</sub> carbons: 60.39, 34.37; CH carbons: 128.99, 128.88, 126.98, 116.08, 109.41 ppm. HPLC: 10.014 min.

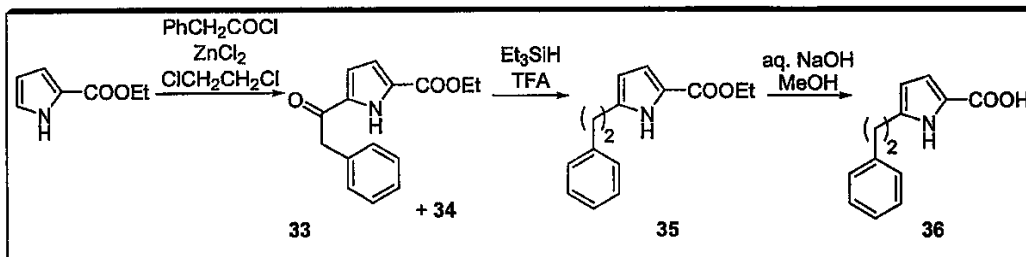
*5-벤질-1H-피롤-2-카복실산(32)의 합성:*

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 4.78 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(2.4 ml, 0.4 M) 중의 31(0.2190 g, 0.955 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(40 분) 가열 환류시켰

다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 1.9 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 얻은 분홍색의 불순물 고체(0.0845 g)로서 32를 수득하였다. 32를 추가로 CHCl<sub>3</sub> 첨가에 의해 정제하고, 교반하고, 여과하여 순수한 회색의 32 (0.0445 g)를 수득하였다. 주: 바람직하지 않은 불순물은 HPLC에 의해 9.643 분의 체류 시간을 갖는다. 또한 실온에서 32의 <sup>13</sup>C NMR은 피롤 탄소, 벤질 탄소 및 산 탄소에 상응하는 피크들에 대한 이중선 (doublet)들을 나타내었다. NMR 탐침을 28 °C로 가열한 경우, 모든 이중 피크는 하기에 보고되는 바와 같이 단일 피크로 붕괴되었다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 11.04 (1H, broad s), 7.27 – 7.13 (5H, m), 6.80 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.87 (1H, d, J = 3.4 Hz) 3.93 (2H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.52, 140.71, 139.04, 129.56, 129.42, 127.27, 122.77, 117.59, 109.66, 34.65 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 34.65; CH carbons: 129.56, 129.42, 127.27, 117.59, 109.66 ppm. HPLC: 8.698 min.

실시에 11. 5-페닐아세틸-1H-피롤-2-카복실산(36)의 합성:



5-페닐아세틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(33) 및 4-페닐아세틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(34)의 합성:

소량의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(2.5182 g, 18.1 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(25 ml, 0.72 M) 중의 아연 클로라이드(4.9891 g, 36.6 밀리몰) 및 페닐아세틸 클로라이드(4.76 ml, 35.9 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 10 분 교반한 후에, 상기 빙육을 제거하고, 반응물을 반응이 TLC(30 분, 9:1 헥산:EtOAc)에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 50 °C로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고, 빙수에 조심스럽게 부었다. 반응물을 3 회 분취량의 용매에 의해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O, 묽은 HCl, 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 90:10 내지 60:40 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 33(보다 낮은 Rf) 및 34(보다 높은 Rf)를 수득하였다: 33은 착색된 불순물을 함유하는 것으로 밝혀졌으며, 상기 불순물은 헥산의 첨가 및 착색된 용액의 제거에 의해 쉽게 제거되었다. 헥산 처리에 이어서, 33(0.7239 g, 15.5%)은 다음 단계로 진행되기에 충분히 순수하였다.

33에 대한 스펙트럼 데이터:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.87 (1H, broad s), 7.35 – 7.23 (5H, m), 6.92 – 6.87 (2H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.09 (2H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 188.72, 160.49, 134.40, 133.63, 129.57, 128.96, 127.82, 127.32, 116.60, 115.73, 61.39, 45.59, 14.54 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.54; CH<sub>2</sub> carbons: 61.39, 45.59; CH carbons: 129.57, 128.96, 127.32, 116.60, 115.73 ppm. HPLC: 9.714 min. (Starting material: 8.36 min.)

34에 대한 스펙트럼 데이터:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.16 (1H, broad s), 7.74 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.44 – 7.23 (5H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.18 (2H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.45, 160.64, 61.43, 47.97, 14.49 ppm. HPLC: 10.7 min.

5-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(35)의 합성:

트리에틸실란(0.46 ml, 2.88 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(2.2 ml, 0.42 M) 중의 5-펜아세틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(33)(0.240 g, 0.929 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 3.5 시간 후에 HPLC에 의해 반응이 완료된 것으로 판단되었다. 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 60:40 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제시켜 35를 수득하였으며, 이는 TLC에 의해 순수한 것으로 나타났으나 HPLC에 의해서는 불순한 것으로 나타났다. 순수한 35를 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 수득하였다: 0 내지 10 분, 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN. 10 내지 11 분, 35:65 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM; 50.8 mg/ml, 0.8 ml/주입.

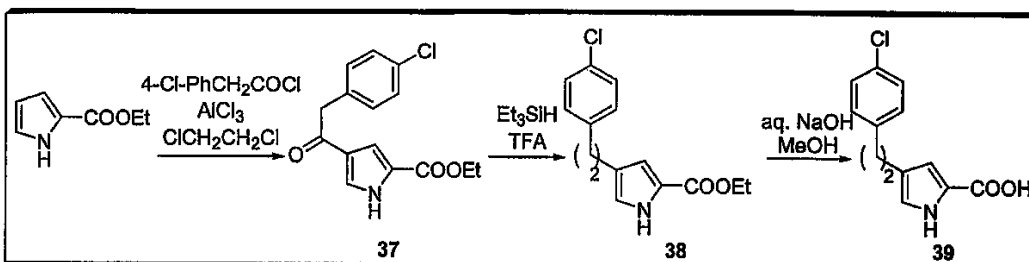
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.46 (1H, broad s), 7.33 – 7.16 (5H, m), 6.85 (1H, t, J = 2.9 Hz), 5.99 (1H, t, J = 2.9 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.97 (4H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.76, 141.16, 138.18, 128.69, 128.52, 126.46, 121.52, 116.06, 108.46, 60.36, 35.89, 29.83, 14.67 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.67; CH<sub>2</sub> carbons: 60.36, 35.89, 29.83; CH carbons: 128.69, 128.52, 126.46, 116.06, 108.46 ppm. HPLC: 10.392 min.

5-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산(36)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 1.67 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(0.83 ml, 0.4 M) 중의 35(0.0814 g, 0.333 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. *i*PrOH 0.4 ml을 가하여 35를 용해시켰다 (solubilize). 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 1.9 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 얻은 분홍색 고체로서 36을 수득하였다(주: 바람직하지 않은 불순물은 HPLC에 의해 12.055 분의 체류 시간을 갖는다. 또한 실온에서 36의 <sup>13</sup>C NMR은 피롤 탄소, 벤질 탄소 및 산 탄소에 상응하는 피크들에 대한 이중선들을 나타내었다. NMR 탐침을 28 °C로 가열한 경우, 모든 이중 피크는 하기에 보고되는 바와 같이 단일 피크로 붕괴되었다).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 10.97 (1H, broad s), 7.25 – 7.20 (2H, m), 7.18 – 7.11 (3H, m), 6.76 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 3.4Hz), 2.94 – 2.84 (4H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.51, 142.68, 139.79, 129.40, 129.30, 126.98, 122.36, 117.47, 108.90, 37.00, 30.67 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 37.00, 30.67; CH carbons: 129.40, 129.30, 126.98, 117.47, 108.90 ppm. HPLC: 11.239 min.

실시예 12. 4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(39)의 합성:



4-[2-(4-클로로페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(37)의 합성:

소량의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(1.0195 g, 7.33 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(10.9 ml, 0.67 M) 중의 알루미늄 클로라이드(1.934 g, 14.5 밀리몰) 및 4-클로로벤젠아세틸 클로라이드(2.7841 g, 14.73 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 10 분 교반한 후에, 상기 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 60 분 동안 교반하였으며, TLC (9:1 헥산:EtOAc)에 의해 약간의 변화가 있었다. 추가로 1 시간 동안 60 °C로 가열한 후에, 출발 물질의 단지 소량만이 TLC에 의해 남아있었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, PS-트리스아민™ 수지(6.3954 g, 24.30 밀리몰) 및 디클로로에탄(10 ml)을 가하고 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 유리 프릿 깔때기를 통해 빙수 내로 직접 여과하였다. 상기 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 유기 층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(컴비플래시 컬럼, 95:5 내지 50:50 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 옅은 오렌지색 고체로서 1.0345 g (48.4%)의 37을 수득하였다. 주: 실리카 컬럼 상에 놓기 전에 조 생성물을 용해시키기 위해 소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>가 필요하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.07 (1H, broad s), 7.55 – 7.52 (1H, m), 7.33 – 7.30 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 192.55, 160.97, 133.10, 132.75, 130.76, 128.69, 126.80, 126.25, 124.30, 114.95, 61.06, 45.79, 14.31 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.31; CH<sub>2</sub> carbons: 61.06, 45.79; CH carbons: 130.76, 128.69, 126.80, 114.96 ppm. HPLC: 10.049 min.

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(38)의 합성:

트리에틸실란(1.13 ml, 7.08 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(5.54 ml, 0.42 M) 중의 4-[2-(4-클로로페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(37)(0.6662 g, 2.28 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에, 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 0 내지 12 분, 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN. 12 내지 13 분, 35:65 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM; 137 mg/ml, 1.0 ml/주입. 0.2704 g (42.6%)의 38을 보풀보풀한(fluffy) 백색 고체로서 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 12.055 분의 체류 시간을 갖는다).

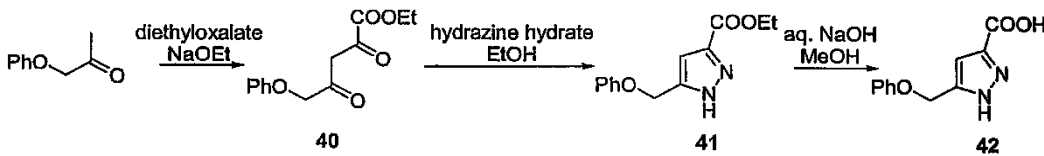
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.99 (1H, broad s), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.76 (1H, s), 6.64 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.14, 140.25, 131.52, 129.80, 128.32, 125.17, 122.62, 120.66, 114.73, 60.25, 36.62, 28.53, 14.43 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.43; CH<sub>2</sub> carbons: 60.25, 36.62, 28.53; CH carbons: 129.80, 128.32, 120.66, 114.73 ppm. HPLC: 11.049 min.

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(39)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 4.84 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(2.42 ml, 0.4 M) 중의 38(0.2689 g, 0.968 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(30 분) 가열 환류시켰다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 5 ml에 용해시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성(pH = 2)으로 만들었다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 옅은 분홍색 고체로서 39를 수득하였다(주: 바람직하지 않은 불순물은 HPLC에 의해 10.956 분의 체류 시간을 갖는다).

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  10.89 (1H, broad s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.69 (1H, s), 6.66 (1H, s), 2.82 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.73 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta$  164.48, 142.15, 132.49, 131.15, 129.21, 125.97, 123.60, 122.88, 116.44, 37.92, 29.70 ppm. DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\text{CH}_2$  carbons: 37.92, 29.70; CH carbons: 131.15, 129.21, 122.88, 116.44 ppm. HPLC: 9.996 min.

실시예 13. 5-페녹시메틸-1H-피라졸-3-카복실산(42)의 합성:



2,4-디옥소-5-페녹시펜탄산 에틸 에스테르(40)의 합성:

페녹시아세톤(5.0240 g, 33.46 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(4.52 ml, 33.29 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서  $\text{N}_2$  하에 병용에서 교반하면서 NaOEt (~3 M, 11.1 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 퀀칭시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 40을 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1의 헥산: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 정제시켜 1.3490 g(15.4%)의 40을 수득하였다.

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.31 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.76 (1H, s), 4.67 (2H, s), 4.35 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.38 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  199.61, 166.38, 161.55, 157.37, 129.63, 121.89, 114.48, 98.97, 70.13, 62.60, 13.90 ppm. DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\text{CH}_3$  carbons: 13.90;  $\text{CH}_2$  carbons: 70.13, 62.60; CH carbons: 129.63, 121.89, 114.48, 98.97 ppm. HPLC: 10.180 min. (Starting material: 9.053 min)

5-페녹시메틸-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(41)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.197 ml, 4.06 밀리몰)를  $\text{N}_2$  하에서 EtOH(4.1 ml, 1 M) 중의 40(1.0163 g, 4.06 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 92:4:4 헥산: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :2N  $\text{NH}_3$ )에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 0.5474 g(54.7%)의 41을 수득하였다.

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  12.12 (1H, broad s), 7.28 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.01 – 6.94 (3H, m), 6.91 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz) ppm. Partial  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  158.11, 129.48, 121.26, 114.71, 107.83, 62.61, 61.31, 14.17 ppm. HPLC: 9.505 min.

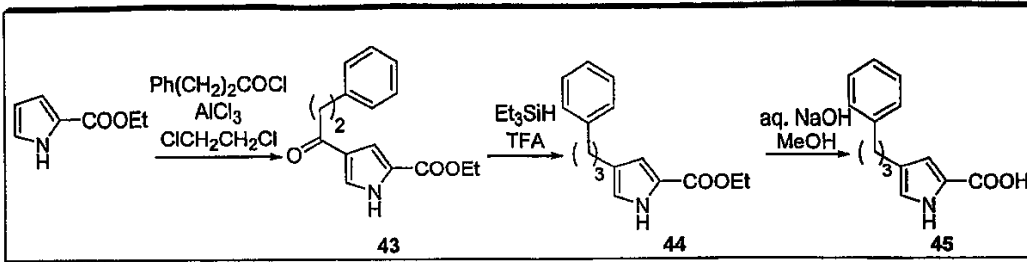
5-페녹시메틸-1H-피라졸-3-카복실산(42)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH( $\text{H}_2\text{O}$  중의 10 M, 10.49 밀리몰)를  $\text{N}_2$  하에서 MeOH(5.2 ml, 0.4 M) 중의 41(0.5164 g, 2.10 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(20 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서  $\text{H}_2\text{O}$  4.2 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로

부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 백색 고체로서 0.4044 g(88.4%)의 42를 수득하였다. 주: HCl 첨가 시 용액 중에 녹지 않은 바람직하지 못한 불순물은 H<sup>1</sup>에 의하면 9.127 분의 체류 시간을 갖는다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.26 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.85 (1H, s), 5.10 (2H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163.68, 159.73, 146.60, 141.13, 130.51, 122.27, 115.83, 108.88, 63.06 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 63.06; CH carbons: 130.51, 122.27, 115.83, 108.88 ppm. HPLC: 8.272 min.

실시에 14. 4-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산(45)의 합성:



4-(3-페닐프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(43)의 합성:

소량의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(1.6236 g, 11.67 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(17.7 ml, 0.67 M) 중의 알루미늄 클로라이드(3.1085 g, 23.30 밀리몰) 및 하이드로신나노닐 클로라이드(3.9058 g, 23.16 밀리몰)의 병 냉 교반 혼합물에 가하였다. 10 분 교반한 후에, 상기 병을 제거하고, 반응물을 실온에서 60 분 동안 교반하였으며, TLC (9:1 헥산:EtOAc)에 의해 약간의 변화가 있었다. 추가로 1 시간 동안 60 °C로 가열한 후에, 출발 물질의 단지 소량만이 TLC에 의해 남았다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 폴리아민 수지 HL(2.60 밀리몰/g, 16.41 g, 42.67 밀리몰) 및 디클로로에탄(10 ml)을 가하고 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 유리 프리트 깔때기를 통해 빙수 내로 직접 여과하였다. 상기 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(컴비플래시 컬럼, EtOH 중의 92:8:4 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켜 옅은 오렌지색 고체로서 0.5501 g(14.1%)의 43을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.70 (1H, broad s), 7.56 (1H, s), 7.36 – 7.17 (6H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.18 – 3.10 (2H, m), 3.10 – 3.01 (2H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.98, 161.18, 141.13, 128.31, 128.20, 126.64, 126.42, 125.92, 123.96, 114.72, 60.84, 41.19, 30.04, 14.16 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.16; CH<sub>2</sub> carbons: 60.84, 41.19, 30.04; CH carbons: 128.31, 128.20, 126.64, 125.92, 114.72 ppm. HPLC: 9.975 min.

4-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(44)의 합성:

트리에틸실란(0.776 ml, 4.87 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(3.74 ml, 0.42 M) 중의 43(0.5266 g, 1.57 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에, 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 0 내지 11 분, 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN. 11.5 내지 20 분, 35:65 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM; 200 mg/ml, 0.7 ml/주입. 0.2455 g(48.7%)의 44를 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 12.062 분의 체류 시간을 갖는다).

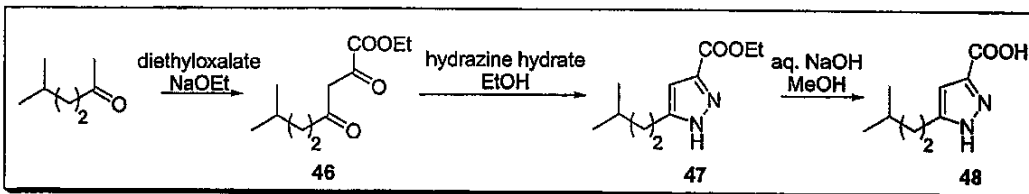
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.27 (1H, broad s), 7.34 – 7.26 (2H, m), 7.24 – 7.17 (3H, m), 6.81 (1H, s), 6.75 (1H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.93 (2H, quint, J = 7.8 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.34, 142.31, 128.40, 128.22, 125.99, 125.64, 122.47, 120.73, 114.82, 60.17, 35.33, 32.47, 26.17, 14.41 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.41; CH<sub>2</sub> carbons: 60.17, 35.33, 32.47, 26.17; CH carbons: 128.40, 128.22, 125.64, 120.73, 114.82 ppm. HPLC: 11.140 min.

4-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산(45)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 3.82 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(1.9 ml, 0.4 M) 중의 44(0.2455 g, 0.7644 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(25 분) 가열 환류시켰다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 1.5 ml에 용해시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성(pH = 2)으로 만들었다. EtOAc를 가하고, 생성물을 유기층 내로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 HPLC에 의해 소량의 불순물을 함유하는 생성물 56.1 mg을 수득하였다. 가열하면서 생성물을 소량의 CHCl<sub>3</sub>에 용해시키고, 이어서 소량의 헥산을 가하여 생성물을 침전시켰다. 생성물을 여과하고 건조시켜 16.0 mg의 45를 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 10.843 분의 체류 시간을 갖는다).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.24 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.75 (1H, s), 6.71 (1H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.86 (2H, quint, J = 7.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.54, 143.73, 129.47, 129.27, 126.73, 126.66, 123.49, 122.56, 116.34, 36.41, 34.23, 27.21 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 36.41, 34.23, 27.21; CH carbons: 129.47, 129.27, 126.66, 122.56, 116.34 ppm. HPLC: 9.845 min.

실시에 15. 5-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-3-카복실산(48)의 합성:



7-메틸-2,4-디옥소옥탄산 에틸 에스테르(46)의 합성:

5-메틸-2-헥사논(5.0084 g, 43.9 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(5.95 ml, 43.8 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 N<sub>2</sub> 하에 병용에서 교반하면서 NaOEt(~3 M, 14.6 ml)의 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl로 0 °C에서 쿨링시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질 46을 수득하였다. 상기 조 물질을 1:1의 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 6.6035 g(70.3%)의 46을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,

400 MHz): δ 6.28 (1H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.40 (2H, t, 7.6 Hz), 1.54 – 1.41 (3H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.82 (6H, d, J = 6.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 203.40, 166.27, 161.85, 101.37, 62.15, 38.74, 33.39, 27.46, 21.99, 13.77 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 21.99, 13.77; CH<sub>2</sub> carbons: 62.15, 38.74, 33.39; CH carbons: 101.37, 27.46 ppm. HPLC: 11.038 min.

5-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(47)의 합성:

히드라진 하이드레이트(1.43 ml, 2.95 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(29.5 ml, 1 M) 중의 46(6.3112 g, 2.95 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(35 분) 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 96:4 헥산:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 4.3911 g(70.9%)의 47을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 13.01 (1H, broad s), 6.52 (1H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.57 – 1.41 (3H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 5.85 (6H, d, J = 5.9 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.37, 146.26, 143.1, 105.73, 60.53, 37.88, 27.35, 23.42, 22.11, 14.06 ppm. HPLC: 10.006 min.

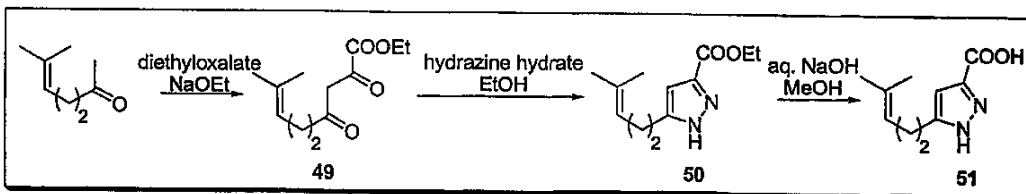
5-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-3-카복실산(48)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 80.85 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(40.4 ml, 0.4 M) 중의 47(3.40 g, 16.17 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(6 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 14 ml에 용해시켰다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 2.8753 g(97.6%)의 48을 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 9.522 분의 체류 시간을 갖는다).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.61 (1H, s), 2.70

(2H, t, J = 7.8 Hz), 1.63 – 1.51 (3H, m), 0.94 (6H, d, J = 6.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.35, 149.48, 143.00, 107.34, 39.35, 28.71, 24.69, 22.65 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.65; CH<sub>2</sub> carbons: 39.35, 24.69; CH carbons: 107.34, 28.71 ppm. HPLC: 9.522 min.

실시에 16. 5-(4-메틸펜트-3-에닐)-1H-피라졸-3-카복실산(51)의 합성:



8-메틸-2,4-디옥소논-7-에노산 에틸 에스테르(49)의 합성:

수소화 나트륨(0.465 g, 19.4 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(5.88 ml, 3.3 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. 6-메틸헵트-5-엔-2-온(2.4412 g, 19.3 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(2.63 ml, 19.4 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 15 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 6 시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 반응은 TLC에 의해 완료된 것으로 판단되었다. 상기 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 70:30:3 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 1.9190 g(43.8%)의 49를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 14.44 (1H, broad s), 6.34 (1H, s), 5.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 202.83, 166.39, 162.08, 133.42, 121.90, 101.64, 62.40, 40.92, 25.59, 23.34, 17.61, 13.96 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 25.59, 17.62, 13.97; CH<sub>2</sub> carbons: 62.40, 40.92, 23.34; CH carbons: 121.90, 101.64 ppm. HPLC: 11.007 min.

5-(4-메틸페트-3-에닐)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(50)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.41 ml, 8.48 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(8.5 ml, 1 M) 중의 49(0.1.9190 g, 8.48 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(1/2 시간) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 96:4 헥산:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다.

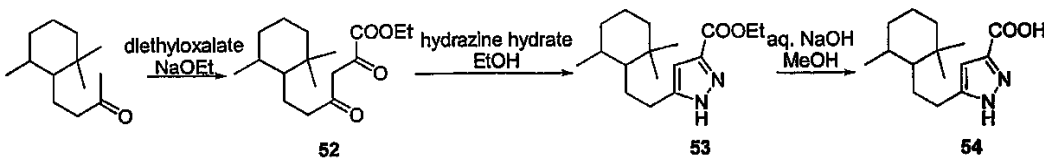
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12.73 (1H, broad s), 6.57 (1H, s), 5.09 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.29 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.63 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.27, 106.11, 60.65, 31.49, 27.53, 25.52, 17.51, 13.10 ppm. HPLC: 9.986 min.

5-(4-메틸페트-3-에닐)-1H-피라졸-3-카복실산(51)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 11.85 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(5.9 ml, 0.4 M) 중의 50(0.0.5269 g, 2.37 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(5 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성층에 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.4034 g(87.6%)의 51을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 6.56 (1H, s), 5.14 (1H, t), 2.68 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.33 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.67 (3H, s), 1.56 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.94, 148.55, 143.23, 123.94, 107.32, 28.89, 27.04, 25.85, 17.69 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 25.85, 17.69; CH<sub>2</sub> carbons: 28.89, 27.04; CH carbons: 123.94, 107.32 ppm. HPLC: 8.475 min.

실시예 17. 5-[2-(2,2,6-트리메틸사이클로헥실)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(54)의 합성:



2,4-디옥소-6-(2,2,6-트리메틸사이클로헥실)-헥산산 에틸 에스테르(52)의 합성:

수소화 나트륨(0.6447 g, 25.52 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(10 ml, 2.6 M)를 함유하는 NaCl 빙옥에 서서히 가하였다. 4-(2,2,6-트리메틸사이클로헥실)-부탄-2-온(5.0072 g, 25.50 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(3.7241 g,

25.48 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 5 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가운시켰다. 반응물이 급속히 고화되었다. 추가로 10 ml의 EtOH를 가하고, 반응물을 추가로 3 시간 동안 정치시켰다. 상기 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 1:1 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 52를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 14.51 (1H, broad s), 6.34 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.44 (2H, t, J = 8.3 Hz), 1.96 – 1.84 (1H, m), 1.68 – 1.22 (m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.18 – 0.98 (m), 0.94 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.85 (3H, d, J = 7.3 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 203.45, 167.17, 162.40, 101.80, 62.71, 49.28, 42.60, 30.46, 20.86, 14.27 ppm. Partial DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.27; CH<sub>2</sub> carbons: 62.71; CH carbons: 101.80 ppm. HPLC: 12.576 min.

5-[2-(2,2,6-트리메틸사이클로헥실)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(53)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.867 ml, 17.9 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(17.9 ml, 1 M) 중의 52(5.2981 g, 17.9 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 97:3 헥산:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켜 1.6604 g (31.8%)의 53을 수득하였다.

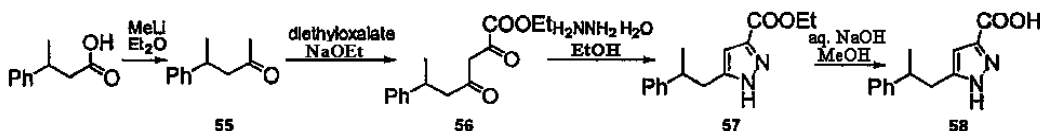
Partial <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12.45 (1H, broad s), 6.58 (1H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.63 (2H, t, J = 8.3 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.78 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 106.04, 60.66, 48.99, 34.03, 30.10, 24.89, 14.17 ppm. HPLC: 12.000 min.

5-[2-(2,2,6-트리메틸사이클로헥실)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(54)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 2.73 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(1.36 ml, 0.4 M) 중의 53(0.1594 g, 0.5451 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(5 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성층에 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.0119 g(8.2%)의 54를 수득하였다. 추가의 0.0590 g(40.9%)의 54를, 약간 불순물이 있지만, 상기 EtOAc 층으로부터 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 6.56 (1H, s), 2.64 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.03 – 1.89 (1H, m), 1.69 – 1.53 (2H, m), 1.55 – 1.41 (2H, m), 1.39 – 1.27 (2H, m), 1.20 – 1.06 (3H, m), 0.97 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.86 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 165.07, 149.02, 143.33, 107.26, 50.24, 37.04, 35.11, 31.58, 31.33, 29.00, 28.87, 28.37, 26.30, 22.13, 18.90 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 29.00, 28.87, 18.90; CH<sub>2</sub> carbons: 37.04, 31.33, 28.37, 26.30, 22.13; CH carbons: 107.26, 50.24, 31.58 ppm. HPLC: 10.497 min.

실시에 18. 5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산(58)의 합성:



4-페닐펜탄-2-온(55)의 합성:

1.6 M 메틸 리튬(22.8 ml, 36.5 밀리몰)을 무수 (dry) Et<sub>2</sub>O(56 ml, 0.2 M) 중의 3-페닐부티르산(1.8298 g, 11.14 밀리몰)의 교반된 0 °C 용액에 1 시간에 걸쳐 가하였다. 상기 병용을 제거하고, 반응물을 2 2/3의 추가의 시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 0.8 ml의 MeLi(1.12 밀리몰, 0.10 당량)를 가하고, 반응물을 추가로 30 분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 수성 HCl을 함유하는 고속 교반하는 빙수에 부었다. 유기층을 제거하고, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 순수한 55(1.2324 g, 68.2%)를 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.20 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.37 – 3.27 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J = 16.1, 6.3 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 2.05 (3H, s), 1.28 (3H, d, J = 7.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 208.01, 146.42, 128.80, 127.03, 126.57, 52.16, 35.67, 30.77, 22.28 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 30.77, 22.28; CH<sub>2</sub> carbons: 52.16; CH carbons: 128.80, 127.03, 126.57, 35.67 ppm. HPLC: 10.017 min. (Note: SM has HPLC retention time of 9.041 min.)

2,4-디옥소-6-페닐헵탄산 에틸 에스테르(56)의 합성:

수소화 나트륨(0.1702 g, 7.09 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(2.6 ml, 2.7 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. 4-페닐펜탄-2-온(55)(1.0493 g, 6.47 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(0.88 ml, 6.47 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 5 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 90 분 후에, 상기 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 56(0.7230 g, 42.6%)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.34 – 7.16 (5H, m), 6.30 (1H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.39 – 3.26 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 15.1, 7.8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. HPLC: 10.934 min.

5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(57)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.134 ml, 2.76 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.8 ml, 1 M) 중의 56(0.7230 g, 2.76 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(50 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 0 내지 24 분, 55:45 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 24 내지 25 분, 55:45 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 214 nM; 100 mg/ml, 0.2 ml/주입. 0.0489 g의 57을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10.77 (1H, broad s), 7.36 – 7.14 (5H, m), 6.49 (1H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.16 – 2.86 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (3H, d, J = 5.9 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 162.01, 145.94, 145.75, 141.50, 128.43, 126.76, 126.32, 106.98, 60.87, 39.94, 34.64, 21.34, 14.12 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 21.34, 14.12; CH<sub>2</sub> carbons: 60.87, 34.64; CH carbons: 128.43, 126.77, 126.32, 106.98, 39.94 ppm. HPLC: 10.052 min.

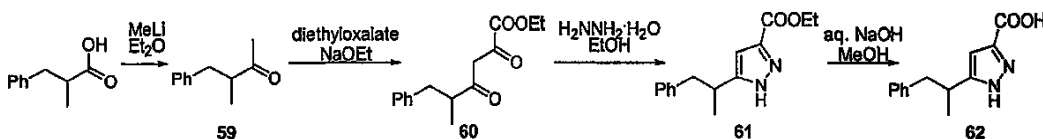
5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산(58)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 0.947 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(0.47 ml, 0.4 M) 중의 57(0.0489 g, 0.1893 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(8

분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc(1 ml)로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성 층에 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.0298 g(68.3%)의 58을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.24 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.42 (1H, s), 3.11 – 3.01 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.83, 147.35, 147.13, 143.02, 129.45, 127.92, 127.35, 108.07, 41.46, 35.58, 22.05 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.05; CH<sub>2</sub> carbons: 35.58; CH carbons: 129.45, 127.92, 127.35, 108.07, 41.46 ppm. HPLC: 8.764 min.

실시예 19. 5-(1-메틸-2-페닐에틸)-1H-피라졸-3-카복실산(62)의 합성:



3-메틸-4-페닐부탄-2-온(59)의 합성:

1.4 M 메틸 리튬(34.8 ml, 48.72 밀리몰)을 무수 Et<sub>2</sub>O(122 ml, 0.2 M) 중의 α-메틸하이드로신남산(4.0019 g, 24.36 밀리몰)의 교반된 0 °C 용액에 70 분에 걸쳐 가하였다. 상기 병용을 제거하고, 반응물을 추가로 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 수성 HCl을 함유하는 고속 교반하는 빙수에 부었다. 유기층을 제거하고, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 59(2.3038 g, 58.3%)를 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.28 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 13.7, 6.8 Hz), 2.83 (1H, app sex, 7.0 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 2.08 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 211.99, 139.53, 128.79, 128.28, 126.10, 48.65, 38.75, 28.74, 16.10 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 28.74, 16.10; CH<sub>2</sub> carbons: 38.75; CH carbons: 128.79, 128.28, 126.10, 48.65 ppm. HPLC: 10.229 min. (Note: SM has HPLC retention time of 9.225 min.)

5-메틸-2,4-디옥소-6-페닐헥산산 에틸 에스테르(60)의 합성:

수소화 나트륨(0.3965 g, 16.52 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(5.6 ml, 2.6 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. 59(2.2727 g, 14.01 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(2.0649 g, 14.13 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 5 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 5 시간 동안 교반한 후에, 상기 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 67:30:3 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 60을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 14.55 (1H, broad s), 7.32 – 7.12 (5H, m), 6.36 (1H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.5, 6.8 Hz), 2.84 (1H, app sex, J = 7.0 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, d, J = 7.0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 205.78, 166.96, 161.88, 138.75, 128.80, 128.30, 126.29, 100.75, 62.32, 46.35, 39.10, 16.51, 13.88 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 16.51, 13.88; CH<sub>2</sub> carbons: 62.32, 39.10; CH carbons: 128.80, 128.30, 126.29, 100.75, 46.35 ppm. HPLC: 11.084 min.

5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(61)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.1564 ml, 3.23 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(3.2 ml, 1 M) 중의 60(0.8460 g, 3.223 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, EtOH 중의 87:7:4 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)에 의해 정제시켜 0.6423 g(77.1%)의 61을 수득하였다.

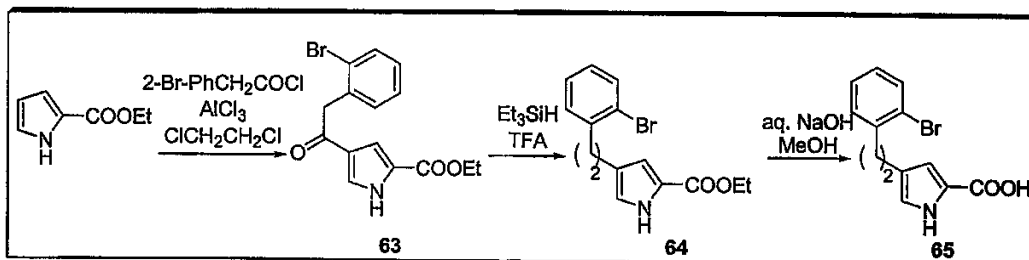
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.26 – 7.14 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.61 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.23 (1H, app sex, J = 7.1 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 13.5, 6.7 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.5, 8.0 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (3H, d, J = 7.3 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 161.86, 139.47, 128.99, 128.20, 126.14, 104.99, 60.80, 43.37, 33.39, 19.60, 14.18 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 19.60, 14.18; CH<sub>2</sub> carbons: 60.80, 43.37; CH carbons: 128.99, 128.20, 126.14, 104.99, 33.39 ppm. HPLC: 10.129 min.

5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산(62)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 1.01 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(0.51 ml, 0.4 M) 중의 61(0.0523 g, 0.2024 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(9 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성 층에 적가하였다. 백색 고체가 예상대로 침전되지 않은 경우, EtOAc를 가하고, 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 순수한 62를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.24 – 7.18 (2H, m), 7.17 – 7.05 (3H, m), 6.56 (1H, s), 3.17 (1H, app sex, J = 7.3 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 13.6, 7.3 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.88, 153.40, 142.91, 140.97, 130.09, 129.25, 127.21, 106.11, 44.41, 34.96, 20.35 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbon: 20.35; CH<sub>2</sub> carbon: 44.41; CH carbons: 130.09, 129.25, 127.21, 106.11, 34.96 ppm. HPLC: 8.849 min.

실시예 20. 4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(65)의 합성:



4-[2-(2-브로모페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(63)의 합성:

소량(~5 ml)의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(1.9428 g, 13.96 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(44 ml, 0.66 M) 중의 알루미늄 클로라이드(4.0458 g, 30.34 밀리몰) 및 2-브로모페닐아세틸 클로라이드(6.7116 g, 28.74 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 상기 빙육을 제거하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 19.2977 g(2.6 밀리몰/g)의 폴리아민 수지 HL(200 내지 400 메쉬) 및 디클로로에탄(20 ml)을 가하고 반응물을 ~100 분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 유리 프릿 깔때기를 통해 빙수 내로 직접 여과하였다. 상기 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 80:20 내지 60:40 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 백색 고체로서 2.5751 g(54.9%)의 63을 수득하였다. 주: 실리카 컬럼 상에 놓기 전에 조 생성물을 용해시키기 위해 소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>가 필요하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.32 (1H, broad s), 7.57 – 7.53 (2H, m), 7.38 – 7.37 (1H, m), 7.29 – 7.21 (2H, m), 7.13 – 7.07 (1H, m), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.25 (2H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 191.78, 161.04, 134.91, 132.62, 131.66, 128.59, 127.40, 126.95, 126.25, 124.98, 124.17, 114.88, 60.92, 46.56, 14.26 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.26; CH<sub>2</sub> carbons: 60.92, 46.56; CH carbons: 132.62, 131.66, 128.59, 127.40, 126.95, 114.88 ppm. HPLC: 10.078 min.

4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(64)의 합성:

트리에틸실란(2.25 ml, 14.1 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(10.8 ml, 0.42 M) 중의 63(1.5219 g, 4.55 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 35 분 동안 35 °C로 가열하고, 이어서 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 0 내지 12 분, 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN. 14 내지 15 분, 35:65 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM; 3.67 g/ml, 0.2 ml/주입. 0.8402 g(57.3%)의 64를 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 12.281 분의 체류 시간을 갖는다).

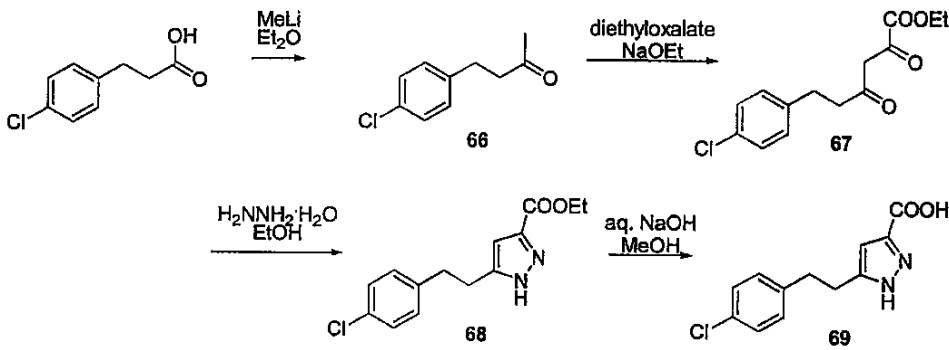
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.07 (1H, broad s), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.3, 1.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.06 (1H, ddd, J = 7.9, 7.0, 2.3 Hz), 6.82 (1H, s), 6.72 (1H, s), 4.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.9 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.21, 141.03, 132.75, 130.41, 127.63, 127.32, 125.31, 124.43, 122.66, 120.68, 114.83, 60.22, 37.78, 27.03, 14.48 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.48; CH<sub>2</sub> carbons: 60.22, 37.78, 27.03; CH carbons: 132.75, 130.41, 127.63, 127.32, 120.68, 114.83 ppm. HPLC: 11.355 min.

4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(65)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 13.04 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(6.5 ml, 0.4 M) 중의 64(0.8402 g, 2.608 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(10 분) 가열 환류시켰다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O 10 ml에 용해시켰다. 생성물을 유기층이 더 이상 황색으로 변하지 않을 때까지 EtOAc로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성(pH = 2)으로 만들었다. 생성물이 용액으로부터의 오일로 젖었으며 (oiled out), 따라서 EtOAc를 가하고, 유기 층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 백색 고체로서 65(0.3934 g, 51.3%)를 수득하였다(주: 바람직하지 않은 불순물은 HPLC에 의해 11.066 분의 체류 시간을 갖는다).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 – 7.16 (2H, m), 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, 6.3, 2.9 Hz), 6.72 (1H, s), 6.71 (1H, s), 2.96 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.48, 142.42, 133.71, 131.80, 128.79, 128.53, 125.89, 125.20, 123.54, 122.61, 116.38, 38.99, 28.20 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 38.99, 28.20; CH carbons: 133.71, 131.80, 128.79, 128.53, 122.61, 116.38 ppm. HPLC: 10.035 min.

실시예 21. 5-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(69)의 합성:



4-(4-클로로페닐)-부탄-2-온(66)의 합성:

1.6 M 메틸 리튬(33.9 ml, 54.17 밀리몰)을 무수 Et<sub>2</sub>O(135 ml, 0.2 M) 중의 3-(4-클로로페닐)-프로피온산(5.0072 g, 27.08 밀리몰)의 교반된 0 °C 용액에 70 분에 걸쳐 가하였다. 상기 병용을 제거하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 수성 HCl을 함유하는 고속 교반하는 빙수에 부었다. 유기층을 제거하고, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 98:2 내지 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 66(2.4253 g, 49.0%)를 수득하였다:

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.3 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.04 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 207.12, 139.38, 131.59, 129.55, 128.35, 44.62, 29.82, 28.78 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 29.82; CH<sub>2</sub> carbons: 44.62, 28.78; CH carbons: 129.55, 128.35 ppm. HPLC: 10.361 min. (Note: SM has HPLC retention time of 9.409 min.)

6-(4-클로로페닐)-2,4-디옥소헥산산 에틸 에스테르(67)의 합성:

수소화 나트륨(0.4163 g, 17.35 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(5.3 ml, 2.5 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. 66(2.4253 g, 13.28 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(1.803 g, 13.28 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 5 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 10 분 후에, 상기 반응물이 고화되었으며, 추가로 10 ml의 EtOH를 가하였다. ~5 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 1:1 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제시켰다. 오직 순수한 분획들만을 합하고 농축시켜 67(1.7561 g, 46.8%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  14.27 (1H, broad s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.32 (1H, s), 4.31 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.92 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.34 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  201.59, 166.07, 161.79, 138.51, 132.00, 128.53, 128.54, 101.72, 62.38, 42.08, 29.60, 13.88 ppm. DEPT ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\text{CH}_3$  carbons: 13.88;  $\text{CH}_2$  carbons: 62.38, 42.08, 29.60; CH carbons: 129.53, 128.54, 101.72 ppm. HPLC: 11.103 min.

5-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(68)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.300 ml, 6.18 밀리몰)를  $\text{N}_2$  하에서 EtOH(6.2 ml, 1 M) 중의 67(0.1.7484 g, 6.18 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(40 분) 가열 환류시켰다. 냉각 시, 백색 결정성 고체가 상기 반응물로부터 침전되었다. 고체를 여과에 의해 분리시키고, EtOH로 세척하고, 건조시켜 순수한 68(0.9092 g, 52.7%)을 수득하였다.

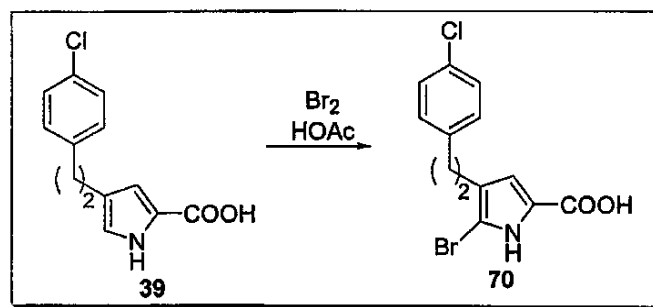
$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  12.44 (1H, broad s), 7.21 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.58 (1H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.33 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz) ppm. Partial  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  139.12, 131.93, 129.67, 128.50, 106.49, 60.94, 34.72, 14.20 ppm. HPLC: 10.269 min.

5-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피라졸-3-카복실산(69)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH( $\text{H}_2\text{O}$  중의 10 M, 16.31 밀리몰)를  $\text{N}_2$  하에서 MeOH(8.2 ml, 0.4 M) 중의 68(0.9092 g, 3.26 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(7 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고,  $\text{H}_2\text{O}$ (5 ml)에 재용해시키고, EtOAc(2 ml)로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성 층에 적가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하고 냉  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.7543 g(92.2%)의 69를 수득하였다. 69는 여전히 매우 소량의 불순물을 함유하였기 때문에, 상기를 가열 환류시키면서 EtOAc 10 ml 및 EtOH 14 ml과 함께 톨루엔 38 ml에 용해시켰다. 밤새 정치 후 순수한 백색 고체가 상기 반응물로부터 침전되었다(0.4052 g). 고체(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 9.904 분의 체류 시간을 갖는다).

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.24 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.54 (1H, s), 2.95 (4H, s) ppm.  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\delta$  164.68, 148.23, 142.84, 140.91, 133.00, 131.08, 129.46, 107.59, 35.83, 28.78 ppm. DEPT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):  $\text{CH}_2$  carbons: 35.83, 28.78; CH carbons: 131.08, 129.46, 107.59 ppm. HPLC: 9.026 min.

실시에 22. 5-브로모-4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(70)의 합성:



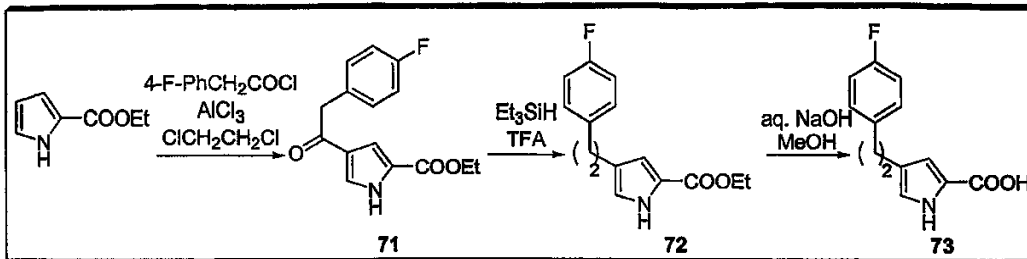
5-브로모-4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(70)의 합성:

브롬(0.049 ml, 0.962 밀리몰)을 아세트산(2.5 ml) 중의 39(0.200 g, 0.802 밀리몰)의 교반 용액에 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때(30 분),  $\text{H}_2\text{O}$ 를 가하고 침전된 고체를 여과하고  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하였

다. 수득된 밝은 보라색 고체를 EtOAc에 용해시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 및 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 40:60 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA와 함께). 20 ml/분; λ = 214 nM. 0.1520 g(57.7%)의 70을 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.65 (1H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.3 Hz) ppm. Partial  
<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.33, 141.42, 132.54, 131.03, 129.18, 124.73, 117.15, 105.84, 36.72, 29.04 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 36.72, 29.04; CH carbons: 131.03, 129.18, 117.15 ppm. HPLC: 10.484 min.

실시예 23. 4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(73)의 합성:



4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(71)의 합성:

소량의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(2.0589 g, 14.80 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(22 ml, 0.66 M) 중의 알루미늄 클로라이드(3.9913 g, 29.93 밀리몰) 및 4-플루오로페닐아세틸 클로라이드(5.1338 g, 29.75 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 상기 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 20.6195 g(2.6 밀리몰/g)의 폴리아민 수지 HL(200 내지 400 메쉬) 및 디클로로에탄(20 ml)을 가하고 반응물을 ~60 분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 유리 프릿 깔때기를 통해 빙수로 직접 여과하였다. 상기 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 6.5 ml의 80:20 헥산:EtOAc를 가했을 때, 유기 액체가 황색으로 변하였으며, 황갈색 (tan) 고체를 남겼다. 상기 고체를 여과에 의해 제거하고, 80:20 헥산:EtOAc로 세정하고, 건조시켜 순수한 71(2.1838 g, 53.6%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.03 (1H, broad s), 7.54 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.23 (2H, dd, J = 8.6, 5.3 Hz), 6.99 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.04 (2H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 192.81, 161.84 (d, J = 244 Hz), 160.95, 130.89 (d, J = 7.8 Hz), 130.37 (d, J = 3.2 Hz), 126.72, 126.36, 124.30, 115.40 (d, J = 21.4 Hz), 114.96, 61.02, 45.63, 14.29 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.29; CH<sub>2</sub> carbons: 61.02, 45.63; CH carbons: 130.89 (d, J = 7.8 Hz), 126.72, 115.40 (d, J = 21.4 Hz), 114.96 ppm. HPLC: 9.689 min.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(72)의 합성:

트리에틸실란(3.84 ml, 24.1 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(18.5 ml, 0.42 M) 중의 71(2.1400 g, 7.77 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때, 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 0 내지 12 분, 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 14 내지 15 분, 35:65 내지 0:100 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM; 3.67 g/ml, 0.2 ml/주입. 1.1571 g(57.0%)의 72를 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 11.414 분의 체류 시간을 갖는다).

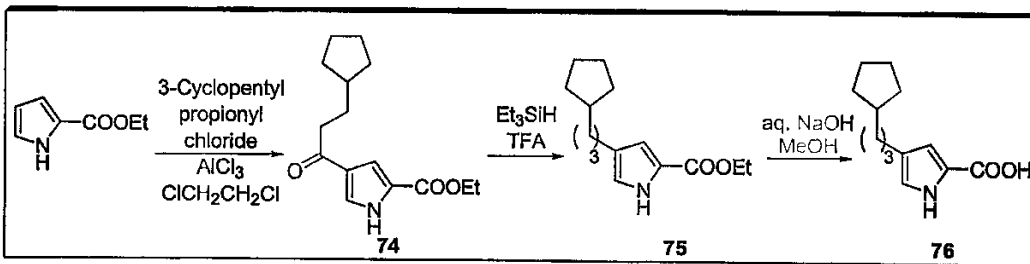
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.33 (1H, broad s), 7.13 (2H, dd, J = 8.5, 5.6 Hz), 6.96 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.79 (1H, s), 6.66 (1H, s), 4.33 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.31, 161.22 (d, J = 242 Hz), 137.46 (d, J = 3.2 Hz), 129.71 (d, J = 7.7 Hz), 125.22, 122.52, 120.84, 114.89 (d, J = 21.9 Hz), 114.79, 60.19, 36.44, 28.73, 14.37 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.37; CH<sub>2</sub> carbons: 60.19, 36.44, 28.73; CH carbons: 129.71 (d, J = 7.7 Hz), 120.84, 114.89 (d, J = 21.9 Hz), 114.79 ppm. HPLC: 10.797 min.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(73)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 22.14 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(11.1 ml, 0.4 M) 중의 72(1.1571 g, 4.428 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(10 분) 가열 환류시켰다. 냉각 시, 반응물이 고화되었다. 생성물을 농축시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O에 용해시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성(pH = 2)으로 만들었다. 생성물이 용액으로부터의 오일로 젖었으며, 따라서 EtOAc를 가하고, 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미색 고체로서 73(0.8724 g, 84.4%)를 수득하였다. 생성물을 상기 과정을 반복하여 추가로 정제시켰다. 생성물을 10% NaOH에 용해시키고, EtOAc로 세척하고, 이어서 10% HCl로 산성화시켰다. 이전과 같이, 생성물이 용액으로부터의 오일로 젖었으며, 따라서 EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 농축시켰다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.14 (2H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz), 6.94 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.1 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.48, 162.69 (d, J = 241 Hz), 139.28 (d, J = 3.2 Hz), 131.08 (d, J = 8.2 Hz), 126.08, 123.47, 122.68, 116.41, 115.68 (d, J = 21.0 Hz), 37.77, 29.94 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 37.77, 29.94; CH carbons: 131.08 (d, J = 8.2 Hz), 122.68, 116.41, 115.68 (d, J = 21.0 Hz) ppm. HPLC: 9.575 min.

실시에 24. 4-(3-사이클로펜틸프로필)-1H-피롤-2-카복실산(76)의 합성:



4-(3-사이클로펜틸프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(74)의 합성:

소량의 디클로로에탄 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(1.8593 g, 13.36 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(20 ml, 0.66 M) 중의 알루미늄 클로라이드(3.5756 g, 26.82 밀리몰) 및 3-사이클로펜틸프로피오닐 클로라이드(4.1 ml, 26.59 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 상기 빙육을 제거하고, 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 18.18 g(2.6 밀리몰/g)의 폴리아민 수지 HL(200 내지 400 메쉬) 및 디클로로에탄(20 ml)을 가하고 반응물을 ~60 분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 유리 프리트 깔때기를 통해 빙수 내로 직접 여과하였다. 상기 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 유기층을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정시켰다. 조 물질을 최소량의 고온 EtOAc에 용해시키고, 이어서 실온으로 서서히 냉각시켰다. 생성물이 결정화되지 않았을 때, 소량의 헥산을 플라스크의 측면을 따라 피펫으로 가하였다. 밤새 교반한 후에 목적하는 생성물(2.3068 g, 65.6%)의 순수한 결정을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.04 (1H, broad s), 7.55 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.85 – 1.67 (5H, m), 1.64 – 1.46 (4H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.78 – 1.06 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 196.38, 161.09, 127.03, 126.14, 124.05, 114.76, 60.91, 39.82, 39.06, 32.53, 30.82, 25.11, 14.31 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.31; CH<sub>2</sub> carbons: 60.91, 39.06, 32.53, 30.82, 25.11; CH carbons: 126.14, 114.76, 39.82 ppm. HPLC: 10.800 min.

4-(3-사이클로헥틸프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(75)의 합성:

트리에틸실란(4.28 ml, 26.86 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(20.6 ml, 0.42 M) 중의 74(2.2816 g, 8.66 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때, 상기 TFA를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 30:70 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nm. 75를 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다.

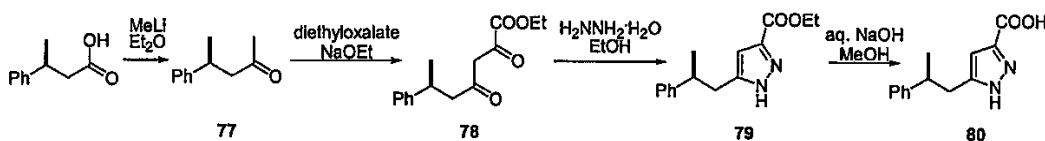
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.43 (1H, broad s), 6.77 (1H, s), 6.74 (1H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.83 – 1.71 (3H, m), 1.64 – 1.46 (6H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36-1.31 (2H, m), 1.14 – 1.02 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.46, 126.62, 122.33, 120.74, 114.86, 60.10, 40.00, 35.82, 32.65, 30.14, 26.94, 25.13, 14.39 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.39; CH<sub>2</sub> carbons: 60.10, 35.82, 32.65, 30.14, 26.94, 25.13; CH carbons: 120.74, 114.86, 40.00 ppm. HPLC: 12.379 min.

4-(3-사이클로헥틸프로필)-1H-피롤-2-카복실산(76)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 11.23 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(5.6 ml, 0.4 M) 중의 75(0.56 g, 2.25 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(10 분) 가열 환류시켰다. 냉각 시 반응물이 고화되었다. 생성물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O를 가하였다. 생성물이 H<sub>2</sub>O에 용해되지 않을 때, EtOAc를 가하고, 이어서 10% HCl을 가하여 상기 수성 층을 산성으로 만들었다. 이어서 유기물을 제거하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 30:70 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nm. 76을 보풀보풀한 백색 고체로서 수득하였다. (주: 바람직하지 않은 불순물은 HPLC에 의해 12.073 분의 체류 시간을 갖는다).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 10.80 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.68 (1H, s), 2.43 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.82 – 1.70 (3H, m), 1.64 – 1.46 (6H, m), 1.38 – 1.29 (2H), 1.14 – 1.02 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.45, 127.29, 122.45, 116.39, 41.31, 37.00, 33.73, 31.43, 27.96, 26.11 ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 37.00, 33.73, 31.43, 27.96, 26.11; CH carbons: 122.45, 116.39, 41.31 ppm. HPLC: 10.977 min.

실시예 25. (S)-5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산(80)의 합성:



(S)-4-페닐펜탄-2-온(77)의 합성:

1.6 M 메틸 리튬(17.8 ml, 24.9 밀리몰)을 무수 Et<sub>2</sub>O(61 ml, 0.2 M) 중의 (S)-3-페닐부티르산(2.0147 g, 12.18 밀리몰)의 교반된 0 °C 용액에 1 시간에 걸쳐 가하였다. 상기 병용을 제거하고, 반응물을 1 1/2의 추가의 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응물을 수성 HCl을 함유하는 고속 교반하는 빙수에 부었다. 유기층을 제거하고, NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 순수한 77(2.0487 g, ~100%)를 수득하였다: HPLC: 10.081 분(주: SM은 9.127 분의 HPLC 체류 시간을 갖는다).

(S)-2,4-디옥소-6-페닐헵탄산 에틸 에스테르(78)의 합성:

수소화 나트륨(0.3790 g, 15.8 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 교반하면서 EtOH(4.9 ml, 2.5 M)를 함유하는 NaCl 병용에 서서히 가하였다. (S)-4-페닐펜탄-2-온(78)(2.0487 g, 12.63 밀리몰) 및 디에틸옥살레이트(1.67 ml, 12.30 밀리몰)를 함께 혼합하고, 이어서 냉각된 NaOEt 용액에 가하였다. 5 분간 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 60 분 후에, 상기 반응물을 1N HCl에 의해 0 °C에서 퀀칭시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 1:1 내지 1:3의 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 정제시켜 78(0.6895 g, 20.8%)을 수득하였다: HPLC: 10.940 분.

(S)-5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산 에틸 에스테르(79)의 합성:

히드라진 하이드레이트(0.126 ml, 2.59 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 EtOH(2.6 ml, 1 M) 중의 78(0.6895 g, 2.63 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(45 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고 9:1 내지 8:1의 헥산:(EtOH 중의 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2N NH<sub>3</sub>)으로 정제시켜 0.6153 g(90.6%)의 79를 수득하였다. HPLC: 10.001 분.

(S)-5-(2-페닐프로필)-1H-피라졸-3-카복실산(80)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 11.9 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(6 ml, 0.4 M) 중의 79(0.6153 g, 0.238 밀리몰)의 교반된 실온 용액에 가하였다. 이어서 반응물을 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(7 분) 가열 환류시켰다. 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc(1 ml)로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2까지 상기 수성 층에 적가하였다. 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.250 g(45.6%)의 80을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.30 – 7.23 (2H, m), 7.22 – 7.13 (3H, m), 6.62

(1H, s), 3.14 (1H, app sex, J = 7.3 Hz), 3.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz) ppm.

<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 162.00, 149.20, 146.35, 141.76, 129.62, 127.93, 127.64, 109.16, 41.21,

35.22, 22.11 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.11; CH<sub>2</sub> carbons: 35.22; CH

carbons: 129.62, 127.93, 127.64, 109.16, 41.21 ppm. HPLC: 8.771 min.

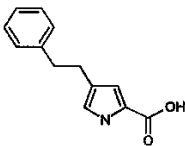
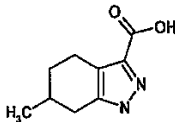
분석 HPLC 조건: 역상 분석 컬럼. 시간 = 0에서 4 분 까지, 95:5 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN에서 60:40 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN의 구배.

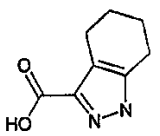
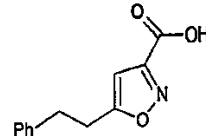
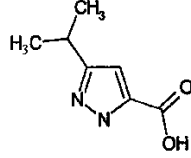
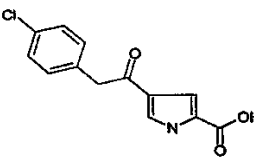
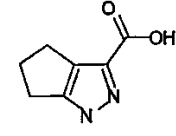
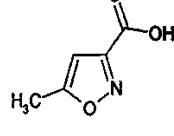
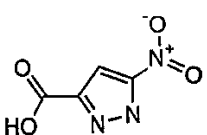
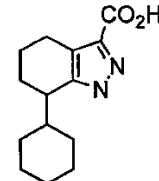
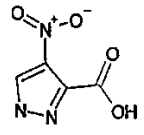
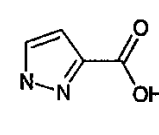
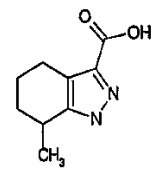
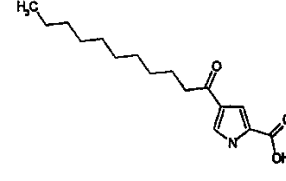
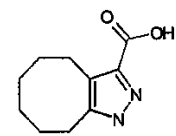
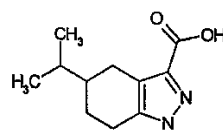
실시예 26: DAAO 활성의 생체 외 측정:

50 mM D-세린의 완충 혼합물에 첨가된 정제된 돼지 DAAO는 산화된 각각의 D-세린 분자에 대해 화학량론적 양의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 생산한다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 생산을 상업적으로 입수할 수 있는 염료 암플렉스 레드(Amplex Red)(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 존재 하에서 형광 생성물인 레소루핀으로 전환된다)로 모니터할 수 있다. 각각의 개시된 억제제에 대해서, DAAO의 부재 하에 상기 염료 전환의 인위적인 억제를 조절하고 생산되는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 양을 정량화하기 위해서 80 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 첨가 중에 형광을 또한 측정하였다. DAAO 활성의 또 다른 분석에서, 정제된 돼지 DAAO를 화합물의 존재 하에서 1 mM 페닐글리신의 완충 혼합물에 가한다. DAAO의 활성을 252 nm에서 광 흡수를 갖는 페닐글리신의 벤조일포름산으로의 효소적 전환에 의해 분광광도측정으로 모니터한다.

DAAO의 효소 주기의 억제제를 연속적으로 희석하여 억제 수준을 감소시켰다. 비선형 식의 매개변수들을 생성되는 일련의 억제 수준에 맞도록 조절하여 50% 억제가 성취되는 화합물의 농도(IC<sub>50</sub>)를 외삽법에 의해 추정(extrapolate)하였다. 이러한 수치들을 상기 억제제의 독립적인 측정(별도의 날들에) 횟수(n)에 대해 평균한다. 억제제를 표 1에 나타낸다.

[표 1]

화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>	화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>
3	<10μM	45	<100μM
6	<10μM	48	<10μM
11 + 12	<10μM	51	<1μM
15	<10μM	54	<100μM
18	<1μM	58	<1μM
21	<1μM	62	<1μM
24	<1μM	65	<1μM
26	<100μM	69	<1μM
32	>100μM	70	<100nM
36	<100μM	73	<1μM
39	<1μM	76	<10μM
42	<1μM	80	<10μM
	<1μM		<100μM

화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>	화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>
	<1μM		<100μM
	<1μM		<100μM
	<1μM		<100μM
	<1μM		<100μM
	<1μM		<100μM
	<10μM		<100μM
	<10μM		<100μM

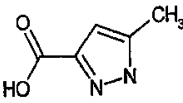
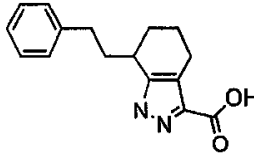
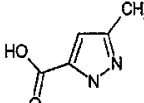
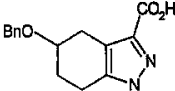
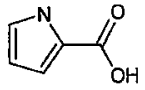
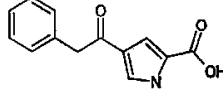
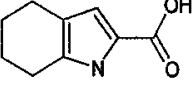
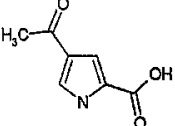
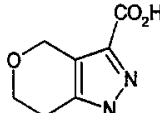
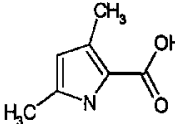
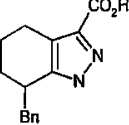
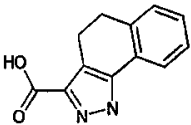
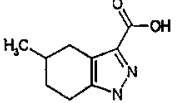
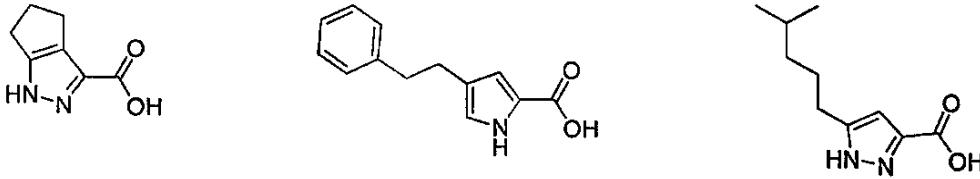
화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>	화합물 번호 또는 구조	DAAO의 억제, IC <sub>50</sub>
	<10μM		<100μM
	<10μM		<100μM
	<10μM		<100μM
	<10μM		<100μM
	<10μM		>100μM
	<10μM		>100μM
	<10μM		

표 1로부터 앞서 보고된 DAAO 억제제들의 IC<sub>50</sub> 값들이 DAAO 활성의 50% 억제보다 큰 경우 모두 화합물 1 μM 보다 더 큰 값을 알 수 있다. 본 발명의 피롤 및 피라졸 유도체는 적어도 이렇게 큰 억제 활성을 나타내며, 몇가지 개별적인 예들은 5 배 이상 더 활성이고, 이는 DAAO 활성의 50%를 억제하기 위해서 200 nM 미만의 화합물을 필요로 한다.

실시에 27: NMDA 수용체 친화성의 측정

NMDA 수용체(또한 "글리신 부위" 또는 "스트리크닌-불감성 글리신 부위"로서도 알려짐) 상의 D-세린의 결합 부위에 대한 본 발명에 보고된 화합물의 친화성을 측정하기 위해서, 래트 대뇌 피질로부터 준비한 막을 사용하여 방사성 리간드 결합 분석을 수행하였다. 상기 방사성 리간드는 [3H]MDL105,519이었다. 상기 화합물에 의해 나타난 방사능의 양을 섬광 계측(scintillation counting)에 의해 평가하였다. 비 특이적 결합은 1 mM 글리신의 존재에 기인한다. 친화성을 상기 시험 화합물들에 의한 특이적 [3H]MDL105,519 결합의 억제% 값으로부터 계산한다.

인돌-2-카복실산은, 100 μM에서 시험 시 방사성 표지된 화합물의 특이적인 결합을 77% 억제하는 반면, 하기의 화합물 (예를 들어 치환된 피롤 및 피라졸)은 NMDA 수용체의 D-세린 결합 부위에 대해 친화성을 나타내지 않는다(100 μM에서 시험 시 [3H]MDL-509,519 특이적 결합의 20% 미만의 억제).

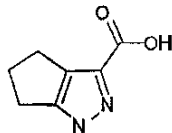


실시예 28: 래트 뇌 흡수의 측정

시험 화합물의 래트 뇌 침투를 평가하는 실험은 좌측 경동맥에 캐놀러를 꽂고 가지 동맥을 혈행을 묶는 관류 시스템(perfusion system)을 사용한다. 상기 시험 화합물 + 내부 대조군을, 인산염 완충 염수(pH 7.4) 중의 좌뇌 반구에 30 초간 관류시킨다. 상기 내부 대조군은 아테놀롤(낮은 뇌 흡수를 가짐) 및 안티피린(높은 뇌 흡수를 가짐)이다. 관류액(perfusate)에 의한 30 초 세척 후에 뇌를 수술에 의해 제거한다. 상기 좌뇌 반구는 균질하며; 시험 화합물(+ 내부 대조군)을 뇌 균질물로부터 추출하고, 뇌 중의 시험 화합물과 내부 대조군의 농도를 측정하기 위해 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. 선택된 화합물에 대한을 4마리 래트의 N에 대한 pmol/g 뇌/초 ± SD로 표시하여 표 2에 나타낸다.

[표 2]

화합물 번호(실시예로부터) 또는 구조	래트 뇌 흡수율 pmol/g brain/sec
18	17
21	6
39	204



6

실시예 29: 뇌 D-세린 수준의 측정

포유동물의 뇌에서 d-세린의 측정은 내생적인 생산 수준이 d-세린의 분해에 의해 균형을 이룸을 가리킨다. D-세린은 세린 라세마제의 작용에 의해 1-세린으로부터 생산되는 반면, d-세린은 DAAO의 작용에 의해 대사된다. 외부적으로 투여된 d-세린은 DAAO의 작용으로 인해 짧게 지속되는 뇌 d-세린의 증가를 발생시킨다. 마찬가지로, DAAO의 억제제는 본 발명에서 d-세린의 뇌 수준을 수배 증가시키는 것으로 나타났다. 외부적으로 투여된 d-세린의 임상적 유용성은 정신분열증에서 입증되었다(Coyle, Joseph J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1003:318-327(2003) 및 미국 특허 제 6,227,875; 6,420,351; 및 6,667,297 호를 참조하십시오. 따라서, 래트에서 뇌 d-세린 수준의 측정은, 정신분열증 치료를 위한 d-세린 증가에 대한 DAAO 억제제의 잠재적인 치료 작용을 평가하는데 유용하다.

뇌 D-세린의 생체 내 증가

화합물을 인산염 완충 염수(2% 트윈80에 의해 pH 7.4)에 현탁하고 실험 시에 중량이 185 내지 225 g인 다 자란 수컷 스프래그 달리 래트(40 내지 60일 된 것, Charles River Laboratories, Inc.)에 복강 내 투여하였다. 수 시간 후에, 상기 래트를 참수시키고 (decapitation), 소뇌를 신속하게 제거하고 추가의 분석을 위해 -80 °C에서 동결시켰다. 상기 뇌의 나머지를 마찬가지로 제거하여 동결시켰다. 분석일에, 상기 뇌 조직을 상기 조직 부피의 5 배의 빙냉 5% 트리클로로아세트산 중 균질화시켰다. 균질물을 30 분 동안 18,000 배 중력으로 원심분리시켰다. 펠릿은 버렸다. 상등액을 수-포화된 (water-

saturated) 디에틸 에테르로 3 회 세척하고, 유기층은 버렸다. 수성 층을 0.45 μm 기공 크기 필터 멤브레인을 통해 여과한 후에, 샘플은 하시모토와 동료들의 방법(Hashimoto A, et al., J Chromatogr., 582(1-2):41-8(1992))에 따라 o-프탈디 알데히드(OPA) 및 BOC L-Cys-OH에 의해 유도체화 될 준비가 되어 있었다. 간단히, 50 mg의 각 유도체화 시약을 메탄올 5 ml에 용해시켰다. 상기의 200 μl 분액을 보레이트 완충액(수산화 나트륨에 의해 9.0으로 조절된 0.4 M pH) 700 μl에 용해된 샘플 100 μl에 가하였다. 이어서 D-세린 수준을, 10 μl 분액을 고성능 액체 크로마토그래피 시스템에 주입함으로써 형광측정에 의해 검출하였다(344 nm 여기 파장, 443 nm 방출 파장).

본 특허의 예시적인 화합물들은 래트 뇌에서 D-세린 수준을 확고하고 현저하게 증가시켰다. 특히, 2 개의 별도의 용량 (125 mg/kg에 이어서 3 시간 후에 75 mg/kg)으로 투여된 피롤 유도체는 첫 번째 복용 후 6 시간제에 소뇌 D-세린 수준을 4 배 증가시켰다.

실시에 30: 동물 모델(척수 신경 결찰(SNL) 모델)에서 DAAO 억제제에 의한 신경병 통증의 감소

동물:

행동 시험일에 중량이 232 ± 2 g인 수컷 스프래그 다우리 래트(Hsd: Sprague-Dawley(등록상표)<sup>TM</sup>SD(등록상표)<sup>TM</sup>, Harlan, Indianapolis, Indiana, U.S.A.)를 우리당 3마리씩 수용하였다. 동물들을 먹이와 물에 자유롭게 접근하게 하면서 전체 연구 기간 동안 12:12 시간의 명/암 스케줄로 유지시켰다. 상기 동물 집단(colony)을 21 °C, 60% 습도에서 유지시켰다. 모든 실험을 국제 통증 지침 연구 협회에 따라 수행하였으며 동물 보호 및 사용 위원회의 승인을 받았다.

만성 신경병 통증의 유도:

척수 신경 결찰(SNL) 모델(Kim and Chung, 1992)을 사용하여 만성 신경병 통증을 유발시켰다. 동물들을 이소플루란으로 마취시키고, 좌측 L5 가로돌기를 제거하고, L5 및 L6 척수신경을 6-0 견사봉합으로 단단히 결찰한다. 이어서 상처를 내부 봉합 및 외부 봉합으로 단는다. 상처 클립을 수술 후 10 내지 11일째에 제거한다.

기계적 이질통(allodynia) 시험:

무해 기계 감도(non-noxious mechanical sensitivity)에 대한 기준선, 손상 후 및 치료 후 값들을 업-다운 방법(the up-down method)(Chaplan et al., 1994)에 따라 다양한 강도(0.4, 0.7, 1.2, 2.0, 3.6, 5.5, 8.5 및 15 g)로 8 개의 썸스 웨인 스테인(Semmes-Weinstein) 필라멘트(Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 사용하여 평가하였다. 동물들을 천공된 금속 플랫폼상에 놓고 검사 전 최소 30 분간 환경을 익히게 한다. 평균 및 평균의 표준 오차(SEM)를 각 처리 그룹에서 각 동물에 대해 측정한다. 상기 자극은 통상적으로 아픈 것으로 인식되지 않기 때문에, 상기 검사의 반응에서 현저한 손상 유발된 증가를 기계적 이질통 (allodynia)의 척도로서 해석한다.

실험 그룹:

#	수술	처리	용량(mg/kg)	경로	비히클	투여부피(ml/kg)	시간경과(시간)	n
1	SNL	4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(39)	125	i.p.	PBS	2	BL, 2, 4, 6, 8	10
1	SNL	가바펜틴(Gabapentin)	100	i.p.	염수	5	BL, 0.5, 1, 2, 4	10
3	SNL	염수	-	i.p.	-	2	BL, 2, 4, 6, 8	9

스케줄:

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(39) 및 (비히클)

(1) 폰 프레이 시험(von Frey test, 기준선)

(2) 0 분: 약물 투여

(3) 120 분: 폰 프레이 시험

- (4) 240 분: 폰 프레이 시험
- (5) 360 분: 폰 프레이 시험
- (6) 480 분: 폰 프레이 시험
- (7) 495 분: 혈장 수거

맹검 과정 (Blinding procedure):

약물을 상기 행동 시험의 수행에 관여하지 않은 별도의 실험자가 투여하였다. 상기 연구가 끝날 때까지 상기 맹검을 중단하지 않았다.

데이터 분석:

통계학적 분석을 프리즘(Prism)<sup>TM</sup> 4.01(GraphPad, San Diego, CA, USA)을 사용하여 수행하였다. 손상된 발의 기계적 과민성을 비히클 그룹 내에서 같은 쪽 발에 대한 반대쪽 발의 값을 비교함으로써 측정하였다. 데이터를 만 휘트니 시험(Mann-Whitney test)을 사용하여 분석하였다. 시간에 따른 비히클 그룹 손상된 발 값의 안정성을, 변화에 대한 프리드만(Friedman) 양방향 분석을 사용하여 순위를 매겨 검사하였다. 약물 효과를, 변화에 대한 크루스칼 왈리스(Kruskal-Wallis) 일방 분석을 사용하여 순위를 매겨 수행한 다음 Dunn의 포스트 호크(Dunn's *post hoc*) 검사 또는 만 휘트니 부호 순위 검정(signed rank test)에 의해 매 시점에서 분석하였다.

결과:

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산은 기계적 이질통의 실질적인 감소를 유도하였으며, 이는 240 및 360 분에서 통계학적으로 유의수준이었다. 최대 효과는 투여 후 360 분째에 관찰되었다.

참고문헌:

Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM and Yaksh TL(1994) 래트 발에서 촉각 이질통(tactile allodynia)의 정량적인 평가. *J Neurosci Methods* 53:55-63.

Kim SH and Chung JM(1992), 래트에서 분절 척수 신경 결찰에 의해 발생한 말초 신경병증의 실험 모델, *Pain* 50:355-63.

실시예 31: 투여형

**락토오즈-비 함유 정제 투여형**

표 3은 화학식 I 화합물의 락토오즈 비 함유 정제 투여형에 대한 성분들을 제공한다.

**[표 3]**

성분	정제 당 양 (mg)
5-펜에틸-1H-피라졸-3-카복실산	75
미정질 셀룰로즈	125
활석	5.0
물(정제 1000 개 당)	30.0 ml*
마그네슘 스테아레이트	0.5

\* 물은 제조 도중 증발한다.

유효 성분을 균일한 블렌드가 형성될 때까지 셀룰로스와 블렌딩한다. 보다 적은양의 옥수수전분을 적합한 양의 물과 블렌딩하여 옥수수 전분 페이스트를 제조한다. 이어서 상기를 균일한 습성 덩어리 (wet mass)가 형성될 때까지 균일한 블렌드와 혼합한다. 나머지 옥수수 전분을 상기 생성되는 습성 덩어리에 가하고 균일한 과립이 수득될 때까지 혼합한다. 이어서 상기 과립을 1/4 인치 스테인레스 스틸 스크린을 사용하여 적합한 분쇄기를 통해 선별한다. 이어서 분쇄된 과립을 목적하는 수분 함량이 얻어질 때까지 적합한 건조 오븐에서 건조시킨다. 이어서 상기 건조된 과립을 1/4 메쉬 스테인레스 스틸 스크린을 사용하여 적합한 분쇄기를 통해 분쇄시킨다. 이어서 마그네슘 스테아레이트를 블렌딩하고 생성 혼합물을 목적하는 형상, 두께, 경도 및 분해의 정제로 압착시킨다. 상기 정제를 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅시킨다.

**정제 투여형**

본 발명의 유효 성분과 함께 사용하기에 적합한 또 다른 정제 투여 제형을 표 4에 나타낸다.

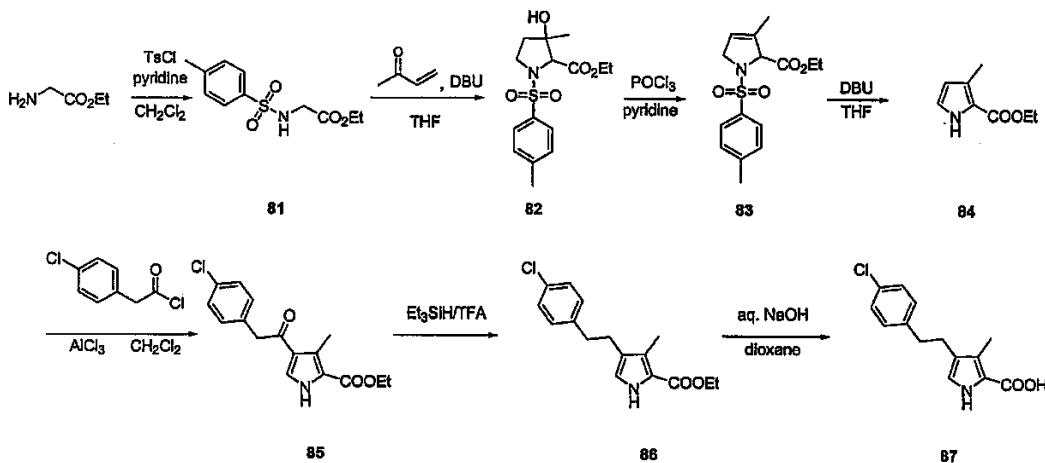
**[표 4]**

성분	정제 당 양 (mg)		
	제형 A	제형 B	제형 C
5-펜에틸-1H-피라졸-3-카복실산	20	40	100
미정질 셀룰로즈	134.5	114.5	309.0
전분 BP	30	30	60
예비젤라틴화된 옥수수 전분 BP	15	15	30
마그네슘 스테아레이트	0.5	0.5	1.0
압착 중량	200	200	500

유효 성분을 체질 (sieve)하고 셀룰로즈, 전분 및 예비젤라틴화된 옥수수 전분과 블렌딩한다. 적합한 부피의 정제된 물을 가하고 분말을 과립화한다. 건조 후, 상기 과립을 선별하고 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다. 이어서 상기 과립을 편치를 사용하여 정제로 압착시킨다.

다른 강도의 정제를 유효 성분 대 약학적으로 허용 가능한 담체의 비율, 압착 중량을 변경시키거나, 또는 다른 편치를 사용하여 제조할 수 있다.

실시에 32. 4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(87)의 합성:



(톨루엔-4-설포닐아미노)-아세트산 에틸 에스테르(81)의 합성:

토실 클로라이드(14.75 g, 77.37 밀리몰)를 디클로로메탄 100 ml 중의 글리신 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(9.0 g, 64.48 밀리몰) 및 피리딘(11.45 ml, 141.85 밀리몰)의 교반되고 있는 혼합물에 가하였다. 밤새 교반한 후에, 상기 혼합물을 물 및 묽은 NaOH로 세척하였다. 합산 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발시켜 16.0 g(96%)의 81을 수득하였으며, 이를 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ 1.18 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.76 (d, 2H), 4.08 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.75 (d, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.99, 21.55, 44.19, 61.89, 127.28, 129.76, 136.20, 143.81, 168.87

ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 13.99, 21.55; CH<sub>2</sub> carbons: 44.19, 61.89; CH carbons:

127.28, 129.76 ppm. LC/MS: 95 %, m/z = 257.

3-하이드록시-3-메틸-1-(톨루엔-4-설폰닐)-피롤리딘-2-카복실산 에틸 에스테르(82)의 합성:

1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔(DBU)(7 ml, 47.08 밀리몰)를 THF(50 ml) 중의 에틸 비닐 케톤(1.75 ml, 21.4 밀리몰) 및 에틸 N-p-톨루엔설폰닐글리시네이트 81(5.5 g, 21.4 ml)의 교반된 용액에 가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 에테르로 희석하고, 5% 수성 HCl, 5% 나트륨 비카보네이트 용액 및 물로 세척하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 황색 오일로서 조 물질 82(5.3 g, 76%)(부분 입체 이성질체 혼합물)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (m,

6H), 1.75 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.20 (m, 2H),

7.30 (d, 2H), 7.75 (d, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.12, 15.28, 23.04, 25.60, 26.27,

38.20, 38.86, 46.26, 46.46, 61.49, 61.65, 69.10, 71.69, 127.51, 129.70, 134.83, 134.91, 143.58,

143.84, 170.03, 170.45 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 14.12, 15.28, 23.04, 25.60,

26.27; CH<sub>2</sub> carbons: 38.20, 38.86, 46.26, 46.46, 61.49, 61.65; CH carbons: 69.10, 71.69, 127.51,

129.70 ppm.

LC/MS: 97.60 %, m/z = 327.

3-메틸-1-(톨루엔-4-설폰닐)-2.5-디하이드로-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(83)의 합성:

피롤리딘 오일 82(10.5 g, 32.11 밀리몰)를 피리딘(86 ml)에 용해시켰다. POCl<sub>3</sub>(7.48 ml, 80.27 밀리몰)을 적가하고 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음 상에 붓고, 에테르로 추출하고, 5% 수성 HCl, 5% 나트륨 비카보네이트 용액 및 물로 세척하였다. 에테르 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발시켜 조 고체 83(8.80 g, 88%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.28

(t, 3H), 1.69 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.75 (d,

2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.58, 14.10, 21.56, 54.64, 61.62, 70.55, 110.02, 122.51,

127.51, 129.73, 169.87 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 13.58, 14.10, 21.56; CH<sub>2</sub>

carbons: 54.64, 61.62; CH carbons: 70.55, 122.51, 127.51, 129.73 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 309.

3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84)의 합성:

피롤린 83(8.80 g, 28.48 밀리몰)을 THF(70 ml)에 용해시켰다. DBU(9.78 ml, 65.50 밀리몰)를 적가하고 생성 용액을 밤새 환류 하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석하고 5% 수성 HCl, 5% 나트륨 비카보네이트 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발시켜 조 고체 84(4.30 g, 98%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 8.90 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.76, 14.53, 59.96, 112.58, 119.35, 121.53, 127.96, 162.01 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 12.76, 14.53; CH<sub>2</sub> carbons: 59.96; CH carbons: 112.58, 121.53 ppm. LC/MS: 90.74 %, m/z = 153.

4-[2-(4-클로로-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(85)의 합성:

디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄(4 ml) 중의 (4-클로로페닐)-아세틸 클로라이드(3 밀리몰) 용액을 84(0.229 g, 1.5 밀리몰)의 -40 °C로 냉각시킨 용액에 가하고 AlCl<sub>3</sub>을 가하였다(0.400 g, 3 밀리몰). 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 NaOH(2 M) 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발 건조시켜 조 생성물 85를 수득하였다. 조 수율: 96%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 8.83 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.81, 14.38, 46.52, 60.94, 121.65, 124.57, 127.46, 128.81, 130.81, 133.54, 162.13, 193.36 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.81, 14.38; CH<sub>2</sub> carbons: 46.52, 60.94; CH carbons: 121.65, 128.81, 130.81 ppm. LC/MS: 90.32 %, m/z = 305.

4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(86)의 합성:

트리에틸실란(3 당량)을 트리플루오로아세트산(밀리몰당 2 ml) 중의 85의 용액에 가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. TFA를 진공 하에서 제거하고 조 생성물을 AcOEt에 용해시키고, NaOH(2 M), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 HPLC에 의해 정제시켰다. 수율: 2 단계에 대해 46%.

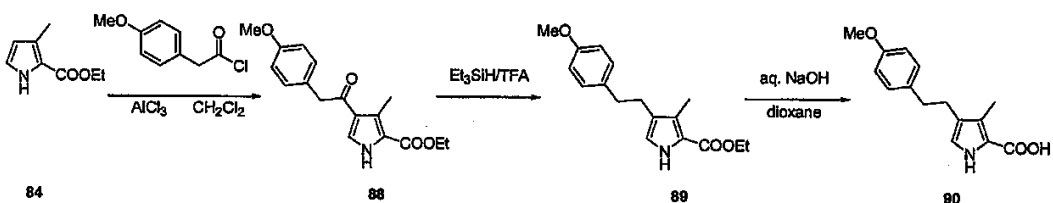
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.86 (s broad, 1H) ppm.

4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(87)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 1M, 10 당량)를 실온에서 1,4-디옥산 및 H<sub>2</sub>O의 혼합물(v/v 3:1) 중의 86(1 당량)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 상기 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 80 °C로 가열하였다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl의 적가에 의해 산성(pH = 1)으로 만들었다. 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 87을 수득하였다. 수율: 66%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.19 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.22 (d, 2H) ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 263. HPLC (200-400 nm): 95.93%

실시예 33. 4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(90)의 합성:



4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(88)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(88)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84)로부터 합성하였다. 조 수율: 97%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 6.50 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 9.27 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.75, 14.41, 46.60, 55.27, 60.68, 114.07, 127.09, 130.43, 158.45, 194.19 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.75, 14.41, 55.27; CH<sub>2</sub> carbons: 46.60, 60.68; CH carbons: 114.07, 127.09, 130.43 ppm. LC/MS: 76.86 %, m/z = 301.

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(89)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(89)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(88)로부터 합성하였다. 수율: 23%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 8.70 (s broad, 1H) ppm.

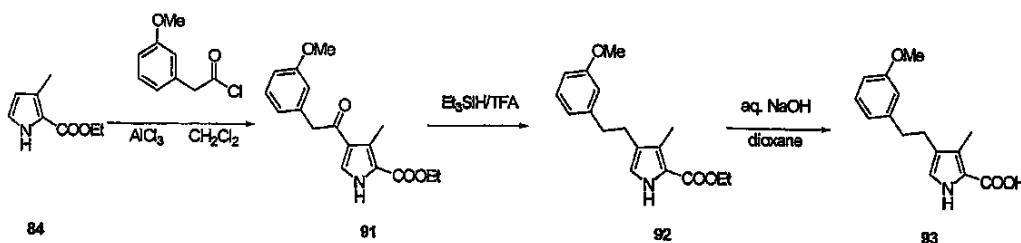
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.23, 14.56, 27.34, 35.78, 55.27, 59.85, 113.70, 119.69, 129.35, 134.14, 157.81 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.23, 14.56, 55.27; CH<sub>2</sub> carbons: 27.34, 35.78, 59.85; CH carbons: 113.70, 119.69, 129.35, 134.14 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 287.

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(93)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(93)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(92)로부터 합성하였다. 수율: 66%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.19 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.04 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.46, 28.51, 37.32, 55.62, 114.64, 121.89, 125.45, 127.46, 130.44, 135.54, 165.07 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.46, 55.62; CH<sub>2</sub> carbons: 28.51, 37.32; CH carbons: 114.64, 121.89, 130.44 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 259. HPLC (200-400 nm): 94.17%.

실시예 34. 4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(90)의 합성:



4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(91)의 합성:

4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(91)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84) 및 (3-메톡시페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 조 수율: 95%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.81 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.41 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.75, 14.40, 47.59, 55.19, 60.66, 112.19, 115.04, 121.71, 127.22, 129.58, 136.75, 159.75, 193.65 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.75, 14.40, 55.19; CH<sub>2</sub> carbons: 47.59, 60.66; CH carbons: 112.19, 115.04, 121.71, 127.22, 129.58 ppm. LC/MS: 60.20 %, m/z = 301

4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(92)의 합성:

4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(92)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-메톡시페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(91)로부터 합성하였다. 수율: 18%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.67 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 8.72 (s broad, 1H) ppm.

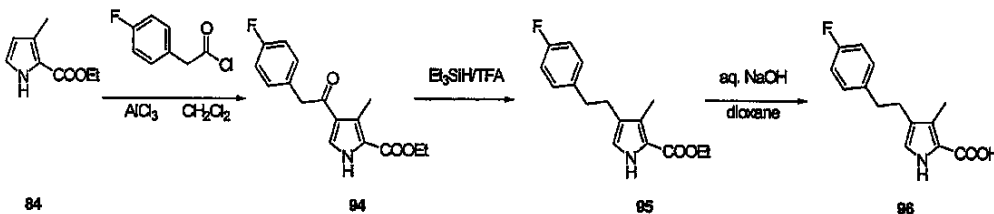
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.24, 14.56, 26.99, 36.73, 55.16, 59.87, 111.11, 114.27, 119.65, 120.89, 129.28, 159.04 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.24, 14.56, 55.16; CH<sub>2</sub> carbons: 26.99, 36.73, 59.87; CH carbons: 111.11, 114.27, 119.65, 120.89, 129.28 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 287.

4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(93)의 합성:

4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(93)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(92)로부터 합성하였다. 수율: 57%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.20 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.72 (m, 3H), 7.13 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □10.48, 28.18, 38.25, 55.51, 112.30, 115.17, 121.95, 125.37, 130.18, 145.05, 161.10 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.48, 55.51; CH<sub>2</sub> carbons: 28.18, 38.25; CH carbons: 112.30, 115.17, 121.95, 130.18 ppm. LC/MS: 93.45 %, m/z = 259. HPLC (200-400 nm): 69.03%.

실시예 35. 4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(96)의 합성:



4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(94)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(94)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84) 및 (4-플루오로페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 조 수율: 94%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 9.70 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □11.79, 14.38, 46.36, 60.89, 115.51, 127.27, 129.93, 130.77, 162.04, 193.62 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.79, 14.38; CH<sub>2</sub> carbons: 46.36, 60.89; CH carbons: 115.51, 127.27, 129.93, 130.77 ppm. LC/MS: 77.48 %, m/z = 289.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(95)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(95)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(94)로부터 합성하였다. 수율: 23%.

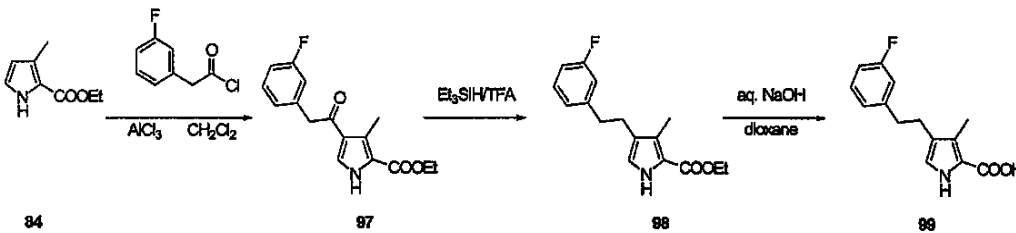
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 8.70 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.21, 14.55, 27.20, 35.90, 59.89, 114.89, 115.10, 119.70, 124.60, 129.77, 137.58, 160.00 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.21, 14.55; CH<sub>2</sub> carbons: 27.20, 35.90, 59.89; CH carbons: 121.65, 128.81, 130.81 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 275.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(96)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(96)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(95)로부터 합성하였다. 수율: 22%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.12 (m, 2H) ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.43; CH<sub>2</sub> carbons: 28.32, 37.31; CH carbons: 115.61, 121.90, 131.11 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 247. HPLC (200-400 nm): 98.44%.

실시예 36. 4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(99)의 합성:



4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(97)의 합성:

4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84) 및 (3-플루오로페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 조 수율: 93%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 9.57 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □11.76, 14.38, 46.93, 60.84, 113.64, 116.30, 125.13, 127.17, 129.94, 137.42, 161.64, 193.02 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.76, 14.38; CH<sub>2</sub> carbons: 46.93, 60.84; CH carbons: 116.30, 125.13, 127.17, 129.94 ppm. LC/MS: 91.29 %, m/z = 289.

4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(98)의 합성:

4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(98)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(98)로부터 합성하였다. 수율: 27%.

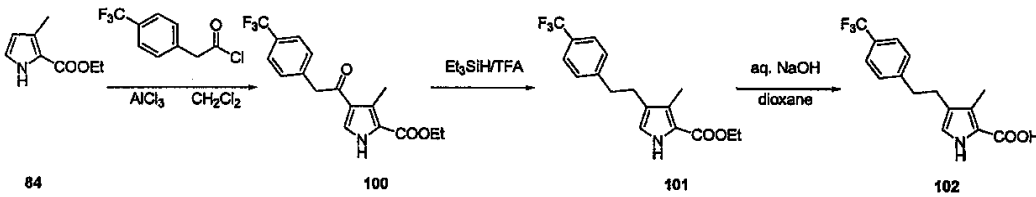
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 8.79 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.22, 14.55, 26.80, 36.43, 59.93, 112.64, 115.18, 119.72, 124.16, 129.72, 144.51, 161.65 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.22, 14.55; CH<sub>2</sub> carbons: 26.80, 36.43, 59.93; CH carbons: 112.64, 115.18, 119.72, 124.16, 129.72 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 275.

4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(99)의 합성:

4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산(99)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(98)로부터 합성하였다. 수율: 55%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.24 (m, 1H) ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.43; CH<sub>2</sub> carbons: 27.95, 37.84; CH carbons: 113.53, 116.27, 121.87, 125.48, 130.79 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 247. HPLC (200-400 nm): 80.81%.

실시예 37. 3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(93)의 합성:



3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(100)의 합성:

3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(100)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84) 및 (4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 조 수율: 96%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 9.29 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.71, 14.41, 46.90, 60.78, 123.70, 124.70, 125.49, 126.75, 129.41, 129.85, 130.00, 161.98, 193.49 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.71, 14.41; CH<sub>2</sub> carbons: 46.90, 60.78; CH carbons: 123.70, 124.70, 125.49, 126.75, 129.41, 129.85, 130.00 ppm. LC/MS: 73.23 %, m/z = 339.

3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(101)의 합성:

3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(101)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(100)로부터 합성하였다. 수율: 22%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.56 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.72 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ, 10.21, 14.54, 26.78, 36.51, 59.95, 119.70, 124.23, 125.18, 128.81, 161.68 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.21, 14.54; CH<sub>2</sub> carbons: 26.78, 36.51, 59.95; CH carbons: 119.70, 124.23, 125.18, 128.81 ppm.

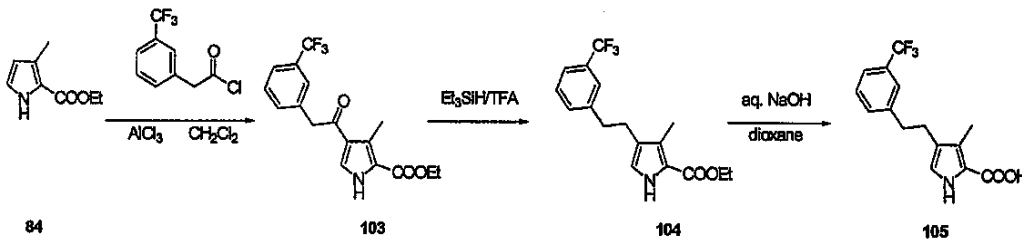
LC/MS: 100 %, m/z = 325.

3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(102)의 합성:

3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(102)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(101)로부터 합성하였다. 수율: 60%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.42, 27.84, 37.90, 120.14, 121.92, 124.74, 126.04, 127.37, 130.26, 148.11, 164.99 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.42; CH<sub>2</sub> carbons: 27.84, 37.90; CH carbons: 121.92, 126.04, 130.27 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 297. HPLC (200-400 nm): 94.63%.

실시예 38. 3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(96)의 합성:



3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(105)의 합성:

3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(103)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(84) 및 (3-트리플루오로메틸페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 조 수율: 97%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 9.40 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.73, 14.40, 46.73, 60.78, 123.70, 124.70, 126.82, 128.93, 129.71, 133.01, 135.85, 161.61, 192.58 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 11.73, 14.40; CH<sub>2</sub> carbons: 46.73, 60.78; CH carbons: 123.70, 126.82, 128.93, 129.71, 133.01 ppm. LC/MS: 79.18 %, m/z = 339.

3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(104)의 합성:

3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(104)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(103)로부터 합성하였다. 수율: 16%.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 8.72 (s broad, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.20, 14.54, 26.87, 35.56, 59.93, 119.67, 122.77, 124.25, 125.16, 128.67, 131.95, 142.77 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.20, 14.54; CH<sub>2</sub> carbons: 26.87, 35.56, 59.93; CH carbons: 119.67, 122.77, 125.16, 128.67, 131.95 ppm. LC/MS: 100 %, m/z =325.

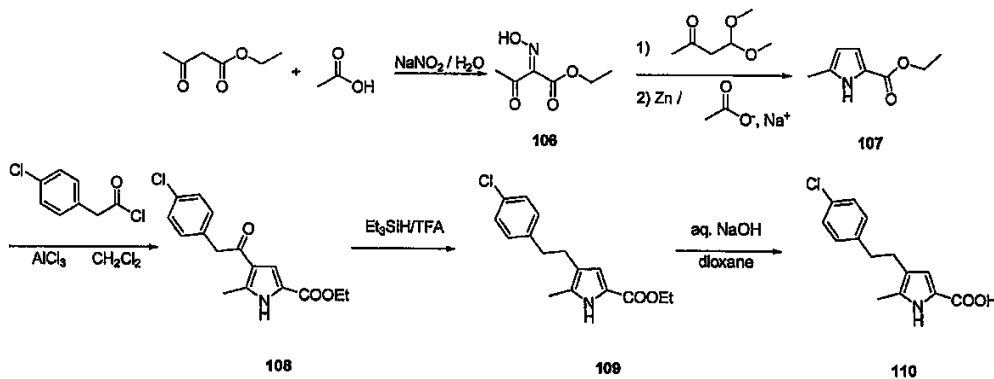
3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(105)의 합성:

3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(105)을 실시예 32에 개시된 과정에 따라 3-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(104)로부터 합성하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): □ 2.18

(s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.42 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.39, 27.93, 37.87, 121.93, 123.57, 124.69, 126.22, 127.40, 129.94, 133.52, 144.72, 165.01 ppm. DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): CH<sub>3</sub> carbons: 10.39; CH<sub>2</sub> carbons: 27.93, 37.87; CH carbons: 121.93, 123.57, 126.22, 129.94, 133.52 ppm. LC/MS: 100 %, m/z = 297. HPLC (200-400 nm): 96.89%.

실시예 39 4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(110)의 합성:



5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107)의 합성:

수(20 ml) 중의 아질산 나트륨(11.5 g; 0.160 몰)을 아세트산(20 ml) 중의 에틸 아세토아세테이트(20.7 g; 0.159 몰)의 빙 냉 교반 용액에 적가하였다. 반응 온도를 10 °C 미만에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 5 °C에서 추가로 1 시간 동안 교반하고 0 °C에서 밤새 보관하여 오렌지-적색 용액으로서 옥심 97을 수득하였다. 상기 용액을 미리 60 °C로 가온시킨 아세토아세탈데히드 디메틸 아세탈(21 g; 0.159 몰) 및 빙초산(35 ml)의 혼합물에 가하고, 아연 분진(30 g; 0.459 몰) 및 나트륨 아세테이트(30 g; 0.364 몰)의 혼합물을 동시에 서서히 가하였다. 상기 첨가 후에, 상기 혼합물을 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 빙수(300 ml)에 부어 황색 침전물을 수득하였다. 이를 메탄올/수로부터 여과 및 재결정화하여 크림 색 바늘상 물질로서 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 3.5 g(27%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.10 (NH, broad s), 6.82 (1H, d), 5.95 (1H, s), 4.29 (2H, q), 2.31 (3H, s), 1.35 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.5, 134.1, 121.2, 116.1, 101.8, 60.1, 15.5, 13.1 ppm. LC/MS: 97 %.

4-[2-(4-클로로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(108)의 합성:

4-[2-(4-클로로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(108)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (4-클로로페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/RT. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 83%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 9.65 (NH, broad s), 7.28 (3H, m), 7.2 (2H, d), 4.35 (2H, q), 4.04 (2H, s), 2.57 (3H, s), 1.38 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.7, 161.5, 141.0, 133.5, 132.6, 130.9, 130.7, 128.9, 128.6, 121.4, 120.5, 116.9, 61.0, 46.1, 14.4, 14.0 ppm. LC/MS: 100 %

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(109)의 합성:

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(109)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-클로로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(108)로부터 합성하였다. 정제: 에테르/헵탄으로부터 재결정화. 수율: 82%.

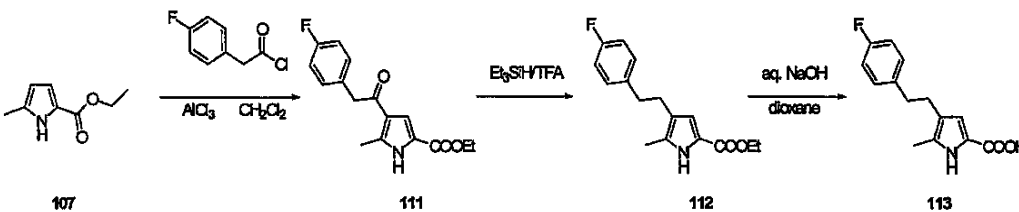
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.65 (NH, broad s), 7.20 (2H, d), 7.04 (2H, d), 6.72 (1H, s), 4.29 (2H, q), 2.78 (2H, dd), 2.64 (2H, dd), 2.04 (3H, s), 1.35 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.6, 140.4, 131.5, 131.2, 129.9, 128.3, 121.3, 119.8, 115.7, 60.1, 36.7, 27.8, 14.5, 11.0 ppm. LC/MS: 96 %.

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(110)의 합성:

디옥산 중의 4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(109) 용액에 10 당량의 수성 NaOH(1.5 M)를 가하고 이어서 상기 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 것으로 판단될 때, 용매를 진공 하에서 제거하고, H<sub>2</sub>O를 가하고 동 부피의 Et<sub>2</sub>O를 가하였다. 유기층을 제거하고, 이어서 수성 층을 HCl(1 M)로 산성으로 만들었다. 생성물이 상기 시점에서 침전되는 경우, 상기를 여과하고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 건조시켜 순수한 목적하는 생성물을 수득하였다. 상기 생성물이 상기 수성 층을 산성으로 만들 때 떨어져 나오지(crash out) 않은 경우, Et<sub>2</sub>O를 가하고, 유기층을 제거하였다(2 회). 상기 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. 정제: 침전. 양: 20.6 mg.

<sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz): δ 7.2 (2H, dd), 7.08 (2H, dd), 6.59 (1H, s), 2.76 (2H, dd), 2.63 (2H, dd), 1.97 (3H, s) ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub>: δ 10.8, CH<sub>2</sub>: □ 28.9, 38.0, CH: 116.4, 129.1, 131.3 ppm. HPLC (20 min): 97.8 %. LC/MS: 100 %.

실시예 40. 4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(113)의 합성:



4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(111)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(111)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (4-플루오로페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/RT. 정제: 에테르/헵탄으로부터 재결정화. 수율: 76%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.5 (NH, broad s), 7.31 (1H, s), 7.22 (2H, dd), 6.99 (2H, dd), 4.36 (2H, q), 4.06 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.39 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.1, 163.0, 161.5, 160.6, 141.0, 131.1, 130.7, 121.5, 120.5, 116.9, 115.4, 115.2, 61.0, 45.9, 14.4, 14.0 ppm. LC/MS: 100 %.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(112)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(112)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(111)로부터 합성하였다. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 86%.

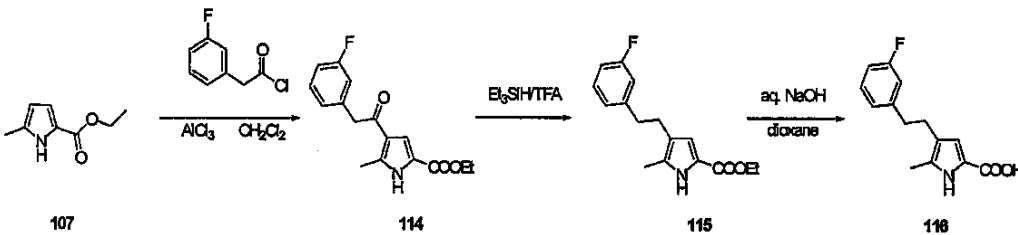
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.45 (NH, broad s), 7.06 (2H, m), 6.94 (2H, m), 6.72 (1H, s), 4.29 (2H, q), 2.78 (2H, dd), 2.64 (2H, dd), 2.03 (3H, s), 1.34 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162.5, 160.1, 137.6, 131.1, 129.9, 121.4, 119.8, 115.7, 115.0, 60.0, 36.5, 28.0, 14.5, 11.0 ppm. LC/MS: 100 %.

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(113)의 합성:

4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(113)을 실시예 39에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(112)로부터 합성하였다. 정제: 침전. 양: 21.5 mg.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.10 (2H, dd), 6.94 (2H, dd), 6.60 (1H, s), 2.77 (2H, dd), 2.64 (2H, dd), 1.97 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 166.0, 161.5, 139.4, 131.5, 131.3, 131.2, 122.5, 121.9, 116.6, 115.8, 115.5, 37.8, 29.1, 10.8 ppm. HPLC (20 min): 96.6 %. LC/MS: 100 %.

실시예 41 4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(116)의 합성:



4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(114)의 합성:

4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(114)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (3-플루오로페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/RT. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 78%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.6 (NH, broad s), 7.30 (1H, s), 7.26 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 4.37 (2H, q), 4.07 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.39 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.5, 164.0, 161.6, 141.0, 137.4, 130.0, 125.3, 121.5, 120.5, 116.9, 116.4, 113.7, 61.0, 46.4, 14.4, 14.0 ppm. LC/MS: 98 %.

4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(115)의 합성:

4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(115)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-플루오로페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(114)로부터 합성하였다. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 79%.

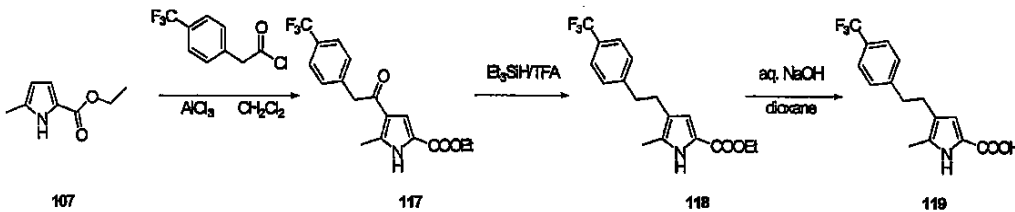
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.55 (NH, broad s), 7.19 (1H, m), 6.86 (3H, m), 6.72 (1H, s), 4.29 (2H, q), 2.80 (2H, dd), 2.66 (2H, dd), 2.07 (3H, s), 1.34 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 164.1, 161.6, 144.6, 131.1, 129.7, 124.2, 121.3, 119.8, 115.6, 115.2, 112.6, 60.1, 37.1, 27.6, 14.5, 11.0 ppm. LC/MS: 93 %.

4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(116)의 합성:

4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(117)을 실시예 39에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(116)로부터 합성하였다. 정제: 추출. 양: 10 mg.

<sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz): δ 7.23 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.84 (2H, m), 6.65 (1H, s), 2.79 (2H, dd), 2.66 (2H, dd), 2.0 (3H, s) ppm. DEPT (MeOD, 100 MHz): CH<sub>3</sub>: □ 10.8, CH<sub>2</sub>: δ 28.7, 38.3, CH: 113.3, 116.3, 117.4, 125.5, 130.7 ppm. HPLC (20 mm) : 96.4 %. LC/MS: 94 %.

실시예 42 5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(119)의 합성:



5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(117)의 합성:

5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(117)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/-40 °C. 정제: 분취용/HPLC. 수율: 33%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.5 (NH, broad s), 7.56 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.32 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.15 (2H, s), 2.59 (3H, s), 1.38 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.3, 161.5, 141.0, 139.0, 130.9, 125.5, 128.6, 121.4, 120.6, 114.0, 61.0, 46.5, 14.5, 14.0 ppm. LC/MS: 98 %.

5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(118)의 합성:

5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(118)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(117)로부터 합성하였다. 정제: 분취용/HPLC. 수율: 50%.

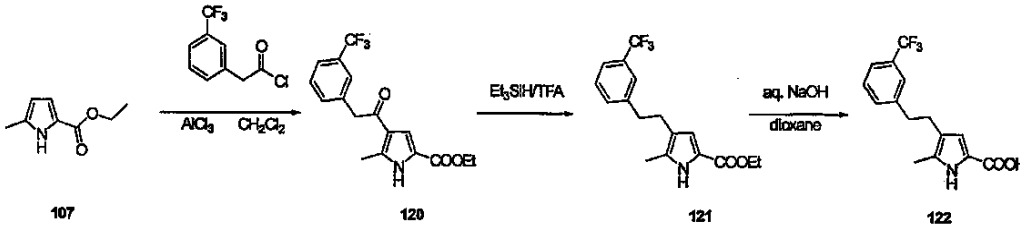
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.35 (NH, broad s), 7.50 (2H, d), 7.23 (2H, d), 6.72 (1H, s), 4.29 (2H, q), 2.85 (2H, dd), 2.66 (2H, dd), 2.03 (3H, s), 1.34 (3H, t) ppm. HPLC: 100 %.

5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(119)의 합성:

5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(119)을 실시예 39에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(118)로부터 합성하였다. 정제: 추출. 양: 11.6 mg.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.15 (NH, broad s), 7.50 (2H, d), 7.24 (2H, d), 6.86 (1H, s), 2.89 (2H, dd), 2.68 (2H, dd), 2.04 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.7, 145.9, 132.5, 128.4, 128.13, 125.2, 122.0, 118.8, 117.9, 37.0, 27.5, 11.2 ppm. HPLC (20 min): 94.5 %. LC/MS: 97 %.

실시예 43 5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(122)의 합성:



5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(120)의 합성:

5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(120)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/-40 °C. 정제: 분취용/HPLC. 수율: 16%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.7 (NH, broad s), 7.48 (4H, m), 7.34 (1H, s), 4.37 (2H, q), 4.15 (2H, s), 2.59 (3H, s), 1.39 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 193.3, 161.6, 141.2, 136.0, 133.2, 131.2, 128.8, 128.2, 126.4, 123.6, 121.4, 120.6, 116.9, 61.0, 46.3, 14.3, 13.9 ppm. LC/MS: 100 %.

5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(121)의 합성:

5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(121)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(120)로부터 합성하였다. 정제: 분취용/HPLC.

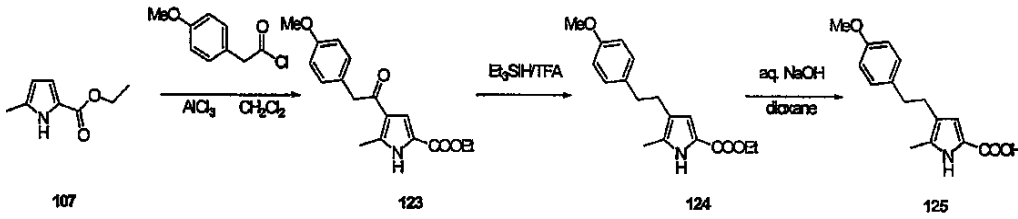
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.25 (NH, broad s), 7.4 (4H, m), 6.72 (1 H, s), 4.30 (2H, q), 2.87 (2H, dd), 2.68 (2H, dd), 2.03 (3H, s), 1.35 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.5, 142.8, 132.0, 130.9, 130.7, 130.4, 128.7, 125.2, 122.7, 121.0, 120.0, 115.6, 60.1, 37.2, 27.7, 14.5, 11.0 ppm. LC/MS: 94 %.

5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(122)의 합성:

5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(122)을 실시예 39에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(121)로부터 합성하였다. 정제: 추출. 양: 9.5 mg.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.4 (4H, m), 6.65 (1 H, s), 2.87 (2H, dd), 2.69 (2H, dd), 1.95 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.5, 144.7, 133.6, 132.6, 131.3, 129.9, 126.3, 123.6, 121.8, 121.0, 117.4, 38.3, 28.7, 10.7 ppm. HPLC (20 min): 95.6 %. LC/MS: 100 %.

실시예 44 4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(125)의 합성:



4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(123)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(123)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (4-메톡시페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/-40 °C. 정제: 분취용/HPLC. 수율: 72%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 10.45 (NH, broad s), 7.31 (1H, s), 7.18 (2H, d), 6.84 (2H, d), 4.37 (2H, q), 4.01 (2H, s), 3.74 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.38 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.7, 161.5, 158.4, 140.8, 130.5, 127.1, 121.6, 120.4, 117.1, 114.0, 60.8, 55.2, 46.0, 14.4, 14.0 ppm. LC/MS: 100 %.

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(124)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(124)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(123)로부터 합성하였다. 정제: 에테르/헵탄으로부터 재결정화. 수율: 75%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.0 (NH, broad s), 7.05 (2H, d), 6.82 (2H, d),

6.74 (1H, s), 4.29 (2H, q), 3.78 (3H, s), 2.75 (2H, dd), 2.64 (2H, dd), 2.05 (3H, s), 1.34 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 158.8, 135.2, 131.7, 130.4, 122.9, 120.8, 116.6, 114.7, 63.0, 61.0 56.3, 37.4, 29.2, 15.5, 12.2 ppm.

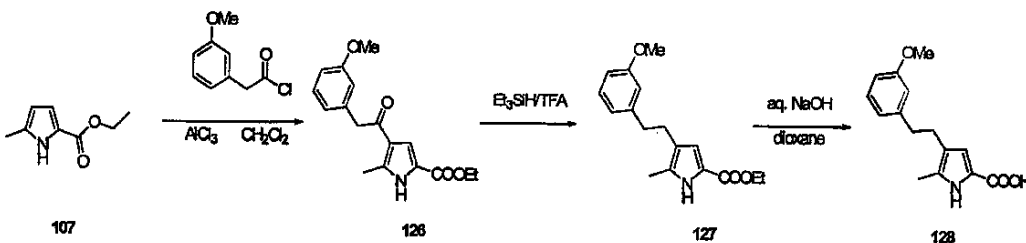
4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(125)의 합성:

4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(125)을 실시예 39에 개시된 과정에 따라 4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(124)로부터 합성하였다. 정제: 침전. 양: 27.4 mg.

<sup>1</sup>H

(CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.01 (2H, dd), 6.78 (2H, dd), 6.64 (1H, s), 3.30 (3H, s), 2.71 (2H, dd), 2.62 (2H, dd), 1.98 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 159.3, 135.5, 132.7, 130.5, 122.7, 120.7, 117.5, 114.6, 55.6, 37.8, 29.3, 10.8 ppm. HPLC (20 min): 95.6 %. LC/MS: 100 %.

실시예 45 4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(126)의 합성:



4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(126)의 합성:

4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(126)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 (3-메톡시페닐)-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/-40 °C. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 50%.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.80 (NH, broad s), 7.32 (1H, s), 7.18 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.75 (1H, d), 4.33 (2H, q), 4.04 (2H, s), 3.74 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.36 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 194.3, 161.5, 159.7, 141.1, 136.7, 129.4, 121.9, 121.6, 120.4, 117.2, 115.2, 112.1, 60.8, 55.1, 47.0, 14.4, 13.9 ppm. LC/MS: 100 %.

4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(127)의 합성:

4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(127)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(126)로부터 합성하였다. 정제: 에테르/펜탄으로부터 재결정화. 수율: 82%.

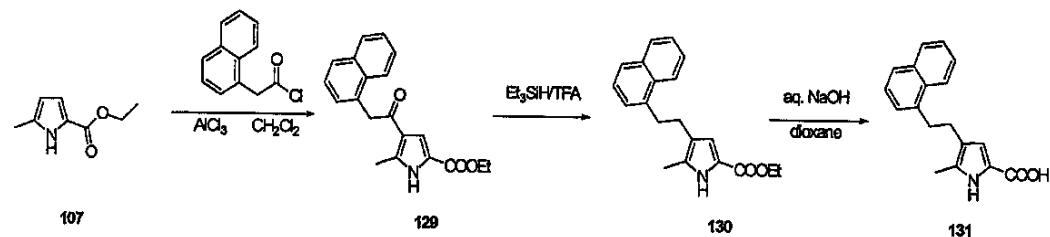
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.40(NH,broad s), 6.74 (4H, m), 4.30 (2H, q), 3.77 (3H, s), 2.78 (2H, dd), 2.67 (2H, dd), 2.08 (3H, s), 1.34 (3H, t) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 161.5, 159.6, 143.7, 131.0, 129.3, 121.8, 121.0, 119.8, 115.7, 114.3, 111.2, 60.0, 55.2, 37.4, 27.9, 14.5, 11.1 ppm. LC/MS: 93 %.

4-[2-(3-메톡시페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산(128)의 합성:

EtOH 중의 4-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(127) 용액에 3 당량의 수성 NaOH(3 M)를 가하고 이어서 상기 혼합물을 80 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 것으로 판단될 때, 용매를 진공 하에서 제거하고, H<sub>2</sub>O를 가하고 동 부피의 Et<sub>2</sub>O를 가하였다. 유기층을 제거하고, 이어서 수성 층을 HCl(1 M)로 산성으로 만들었다. 생성물이 상기 시점에서 침전되는 경우, 상기를 여과하고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 건조시켜 순수한 목적하는 생성물을 수득하였다. 상기 생성물이 상기 수성 층을 산성으로 만들 때 떨어져 나오지 않은 경우, Et<sub>2</sub>O를 가하고, 유기층을 제거하였다(2 회). 상기 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. 정제: 추출. 양: 37 mg.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.90 (NH, broad s), 7.19 (1H, dd), 6.88 (1H, s), 6.75 (2H, m), 6.94 (1H, s), 3.78 (3H, s), 2.80 (2H, dd), 2.68 (2H, dd), 2.08 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 165.5, 159.6, 143.5, 132.3, 129.3, 122.6, 121.0, 118.7, 117.8, 114.2, 111.2, 55.2, 37.3, 27.8, 11.3 ppm. HPLC (20 min): 91.6 %. LC/MS: 97 %.

실시예 46 5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(131)의 합성:



5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(129)의 합성:

5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(129)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107)로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로에탄/-40 °C. 정제: 분취용/HPLC. 수율: 52%. LC/MS: 62%.

5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(130)의 합성:

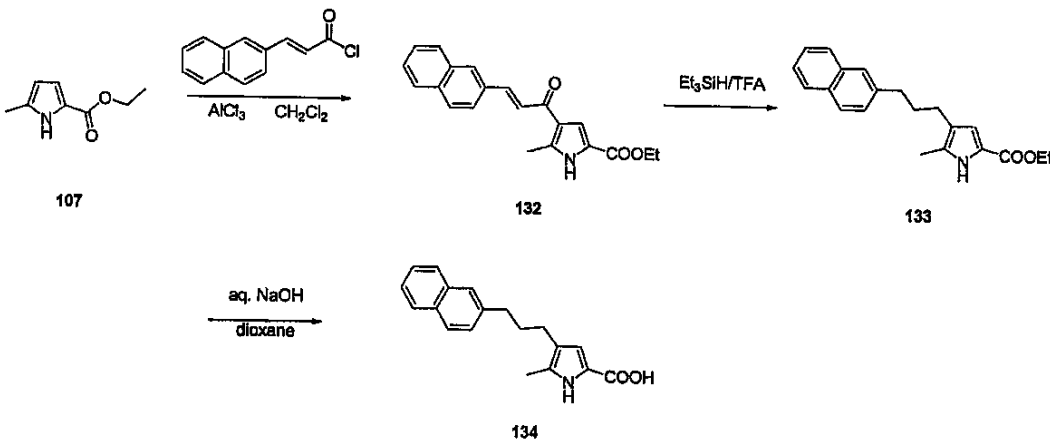
5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(130)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(129)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(131)의 합성:

5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(131)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-나프탈렌-1-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(130)로부터 합성하였다. 정제: 분취용 HPLC. 양: 5.2 mg.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8.06 (1H, d), 7.82(1H, d), 7.67 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 6.72 (1 H, s), 3.24 (2H, dd), 2.76 (2H, dd), 1.84 (3H, s) ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub>: δ 10.8, CH<sub>2</sub>: δ 28.4, 35.9, CH: 116.8, 124.8, 126.4, 126.5, 126.7, 127.4, 127.6, 129.8 ppm. HPLC (20 min): 98.6 %. LC/MS: 100 %.

실시예 47 5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산(134)의 합성:



5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-아크릴로일)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(132)의 합성:

5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-아크릴로일)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(132)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 3-나프탈렌-2-일-아크릴로일 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음. LC/MS: 40%.

5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(133)의 합성:

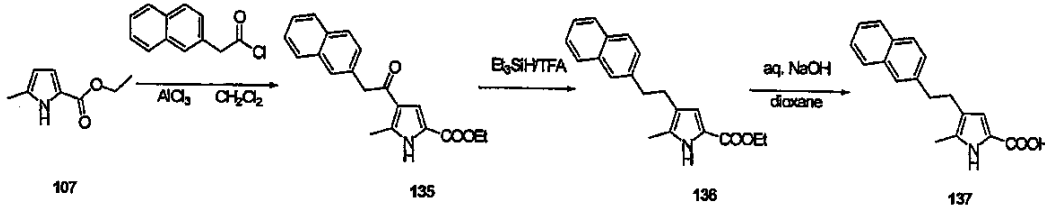
5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(133)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-아크릴로일)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(132)로부터 합성하였다. 132의 환원 은 카보닐과 이중 결합을 모두 환원시켰다. 정제: 정제 없음. 수율: LC/MS에 의해 100%.

5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산(134)의 합성:

5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산(134)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(3-나프탈렌-2-일-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(133)로부터 합성하였다. 정제: 추출 및 분취용 HPLC. 양: 20 mg.

<sup>1</sup>H  
(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.95 (NH, broad s), 7.77 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.32 (1H, d), 6.89 (1H, s), 2.80 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.96 (2H, m) ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub>: δ 11.6, CH<sub>2</sub>: δ 25.2, 32.0, 35.5, CH: 117.9, 125.0, 125.9, 126.4, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8 ppm. HPLC (20 min): 88.4 %. LC/MS: 94 %.

실시예 48 5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(137)의 합성:



5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(135)의 합성:

5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(135)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 나프탈렌-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음. LC/MS: 80%.

5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(136)의 합성:

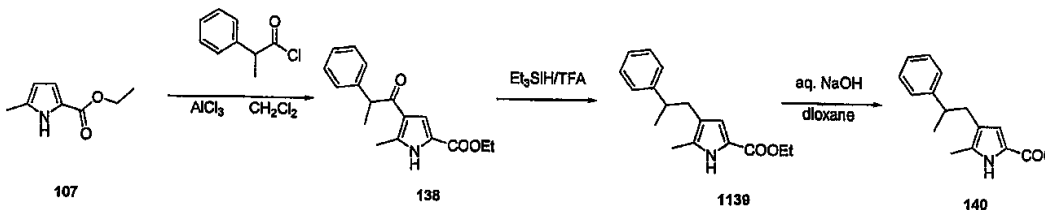
5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(136)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(135)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(137)의 합성:

5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(137)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(136)로부터 합성하였다. 정제: 분취용 HPLC. 양: 12.6 mg.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.77 (1H, d), 7.73 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.28 (1H, dd), 6.68 (1H, s), 2.95 (2H, dd), 2.74 (2H, dd) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 165.8, 141.04, 135.15, 133.6, 131.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.6, 126.7, 126.1, 122.3, 122.0, 116.9, 38.8, 29.0, 10.9 ppm. HPLC (20 min): 99.0 %. LC/MS: 100 %.

실시예 49 5-메틸-4-(2-페닐-프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산(140)의 합성:



5-메틸-4-(2-페닐-프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(138)의 합성:

5-메틸-4-(2-페닐-프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(138)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(107) 및 2-페닐-프로피오닐 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음. LC/MS: 86%.

5-메틸-4-(2-페닐-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(139)의 합성:

5-메틸-4-(2-페닐-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(139)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-페닐-프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(138)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

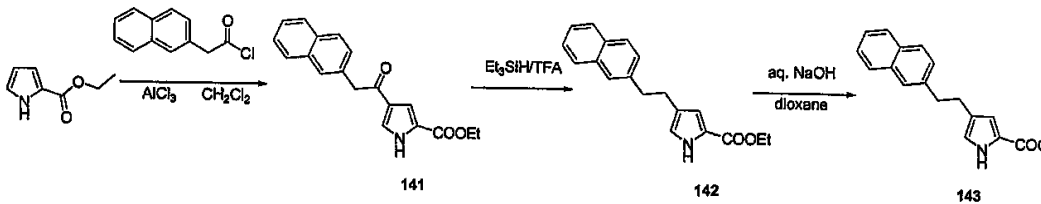
5-메틸-4-(2-페닐-프로필)-1H-피롤-2-카복실산(140)의 합성:

5-메틸-4-(2-페닐-프로필)-1H-피롤-2-카복실산(140)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 5-메틸-4-(2-페닐-프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(139)로부터 합성하였다. 정제: 분취용 HPLC. 양: 13 mg.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 8.7 (NH, broad s), 7.27 (3H, m), 7.18 (2H, m), 6.77 (1H, s), 2.90 (1H, m), 2.62 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.27 (3H, d) ppm. DEPT (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): CH<sub>3</sub>: δ 11.3, 20.9 CH<sub>2</sub>: δ 35.0, CH: 41.4, 118.6, 126.0, 127.1, 128.3 ppm. HPLC (20 min): 93.1 %. LC/MS: 96 %.

실시예 50 4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(128)의 합성:



4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(141)의 합성:

4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(141)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 나프탈렌-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음. LC/MS: 78%.

4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(142)의 합성:

4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(142)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(141)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(143)의 합성:

4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(143)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-나프탈렌-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(142)로부터 합성하였다. 정제: 실리카겔 크로마토그래피(용출제(eluent):

<sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz): δ 7.77 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.38 (3H, m),

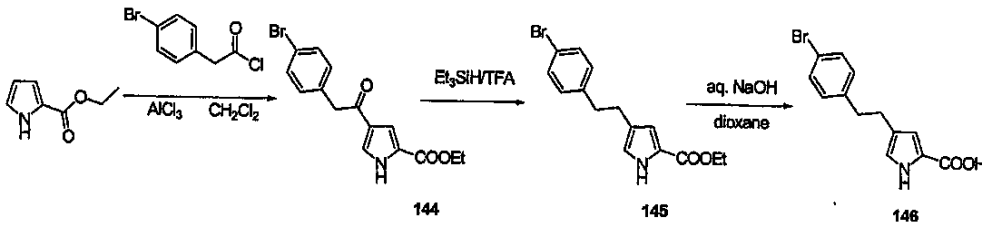
7.34 (1H, s), 6.68 (1 H, s), 3.01 (2H, dd), 2.86 (2H, dd) ppm. DEPT (MeOD, 100 MHz):

CH<sub>2</sub>: δ 29.8, 38.9, CH: 116.4, 122.7, 126.1, 126.8, 127.5, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 ppm.

HPLC (20 min): 96.9 % LC/MS: 100 %

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → AcOEt).

실시예 51 4-(2-[4-브로모페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(146)의 합성:



4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(144)의 합성:

4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(144)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 4-브로모페닐-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(145)의 합성:

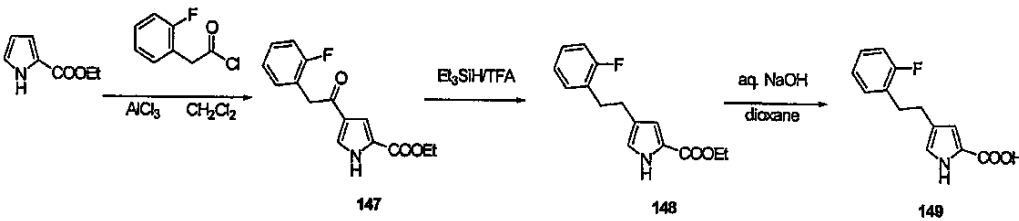
4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(145)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(144)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

4-(2-[4-브로모페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(146)의 합성:

4-(2-[4-브로모페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(146)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-브로모페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(145)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 결정화함.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  
 δ 7.36 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.69 (1H, s); 6.67 (1H, s); 2.81 (2H, m); 2.72 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 164.5, 142.7, 132.26, 131.6, 125.9, 123.5, 122.8, 120.4, 116.4, 38.0, 29.7 ppm.  
 HPLC (20 mn): 92.75 % yield 91%.

실시예 52 4-(2-[2-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(149)의 합성:



4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(147)의 합성:

4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(147)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 (4-플루오로페닐)-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(148)의 합성:

4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(148)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(147)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

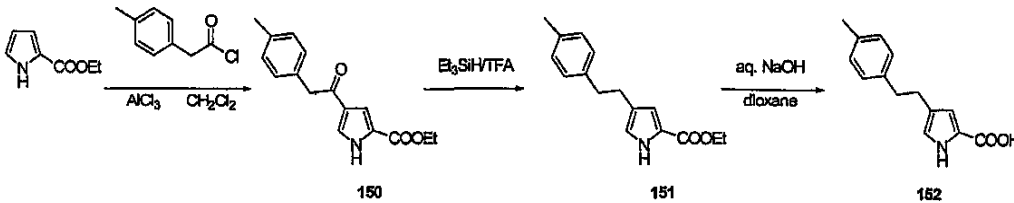
4-(2-[4-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(149)의 합성:

4-(2-[4-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(149)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(148)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 결정화함.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 7.16 (2H, m), 7.03 (2H, m), 6.70 (2H, m); 2.87 (2H, m), 2.73 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 164.4, 161.4, 132.0, 130.0, 128.8, 126.0, 125.0, 123.5, 122.8, 116.4, 115.8, 31.8, 28.5 ppm.  
Yield 71 %. HPLC 20 min: 97.76 %.

실시에 53 4-(2-[4-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(152)의 합성:



4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(150)의 합성:

4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(150)를 실시에 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 p-톨릴-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(151)의 합성:

4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(151)를 실시에 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(150)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

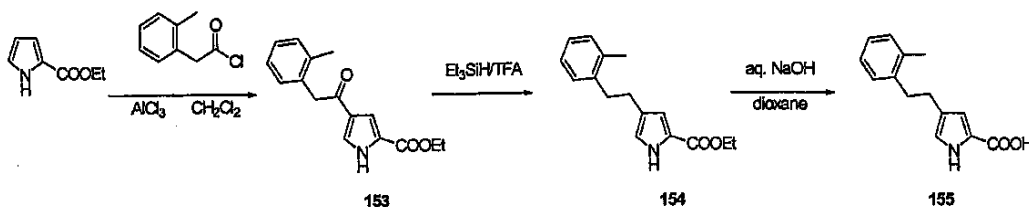
4-(2-[4-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(152)의 합성:

4-(2-[4-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(152)을 실시에 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[4-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(151)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 결정화함.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 7.04 (4H, m), 6.68 (1H, s); 6.67 (1H, s); 2.78 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.27 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 164.5, 140.3, 136.2, 129.9, 129.4, 126.5, 123.3, 122.7, 116.5, 38.3, 30.1, 21.1 ppm. Yield 55 %. HPLC 20 min: 96.23 %

실시에 54 4-(2-[2-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(155)의 합성:



4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(153)의 합성:

4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(153)를 실시에 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 o-톨릴-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(154)의 합성:

4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(154)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(153)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

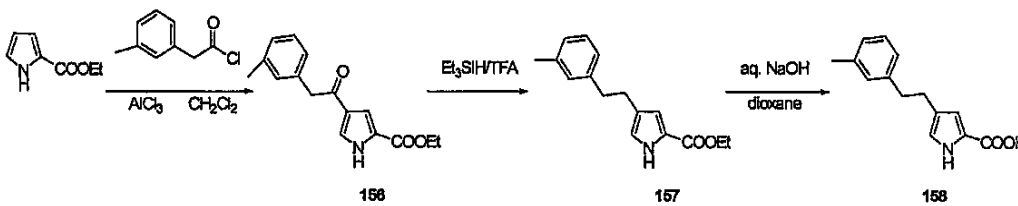
4-(2-[2-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(155)의 합성:

4-(2-[2-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(155)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(153)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 결정화함.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 7.08 (4H, m), 6.71 (1H, s); 6.69 (1H, s); 2.83 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.27 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 164.5, 141.5, 136.9, 131.0, 130.0, 127.0, 126.9, 126.58, 123.4, 122.6, 116.4, 63.1, 28.9, 19.4 ppm. Yield 73 % HPLC 20 mn: 96.95 %

실시예 55 4-(2-[3-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(158)의 합성:



4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(156)의 합성:

4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(156)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 m-톨릴-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/ -40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(157)의 합성:

4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(157)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(156)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

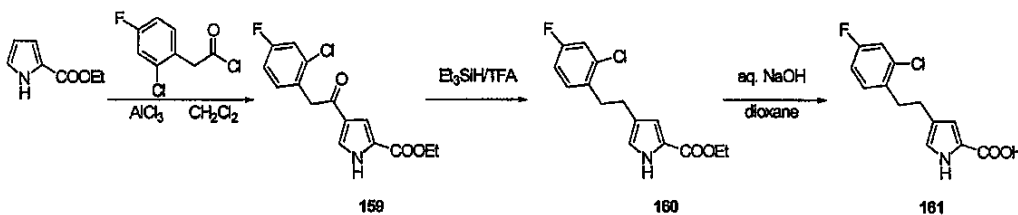
4-(2-[3-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(158)의 합성:

4-(2-[3-메틸페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(158)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[3-메틸페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(157)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 결정화함.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

δ 9.00 (1H, broad s), 7.18 (1H, m), 7.00 (3H, m), 6.91 (1H, s), 6.75 (1H, s), 2.82 (4H, m), 2.38 (3H, s) ppm. LC/MS : 100%, m/z=229g/mol. Yield = 72%.

실시예 56 4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(161)의 합성:



4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(159)의 합성:

4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(159)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 (2-클로로-4-플루오로페닐)-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(160)의 합성:

4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(160)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(159)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

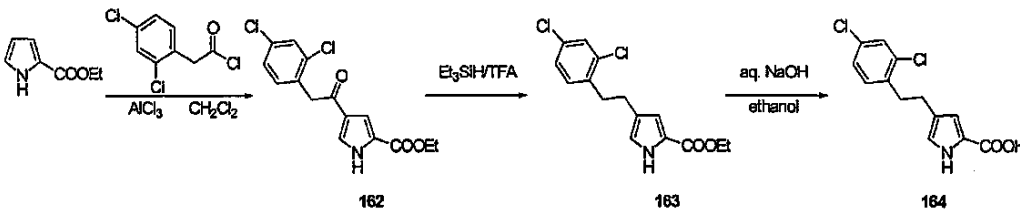
4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(161)의 합성:

4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(161)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2-클로로-4-플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(160)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 침전.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz): δ 7.19 (2H, m), 6.96 (1H, m); 6.70 (2H, m); 2.95 (2H, m), 2.73 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 164.4, 161.2, 136.9, 135.4, 132.9, 125.7, 123.6, 122.7, 117.4, 116.4, 114.7, 35.7, 28.0 ppm. Yield 51 %. HPLC 20 mn: 98.85 %

실시에 57 4-(2-[2,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(164)의 합성:



4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(162)의 합성:

4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(162)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 o,p-디클로로페닐-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(163)의 합성:

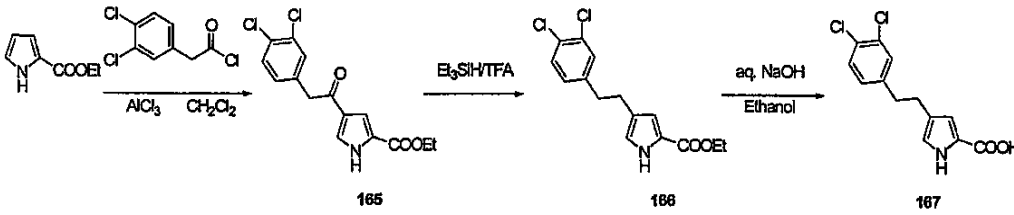
4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(163)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(162)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

4-(2-[2,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(164)의 합성:

4-(2-[2,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(164)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라(주: 반응 용매가 에탄올로 바뀜) 4-(2-[2,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(163)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 침전.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.43 (1H, s), 7.20 (2H, m), 6.69 (2H, s), 2.96 (2H, t), 2.78 (2H, t) ppm. Yield = 46%.

실시에 58 4-(2-[3,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(167)의 합성:



4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(165)의 합성:

4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(165)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 m,p-디클로로페닐-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(166)의 합성:

4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(166)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(165)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

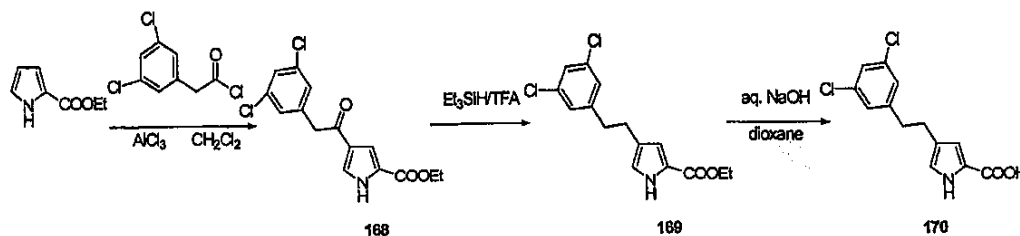
4-(2-[3,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(167)의 합성:

4-(2-[3,4-디클로로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(167)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라(주: 반응 용매가 에탄올로 바뀜) 4-(2-[3,4-디클로로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(166)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 침전.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.36 (2H, m), 7.08 (1H, m), 6.68 (2H, m),

2.83 (4H, m) ppm. Yield = 87%.

실시예 59 4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(170)의 합성:



4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(168)의 합성:

4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(168)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 및 o,p-디플루오로페닐-2-일-아세틸 클로라이드로부터 합성하였다. 반응 조건: 1,2-디클로로메탄/-40 °C → 실온. 정제: 정제 없음.

4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(169)의 합성:

4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(169)를 실시예 32에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-아세틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(168)로부터 합성하였다. 정제: 정제 없음.

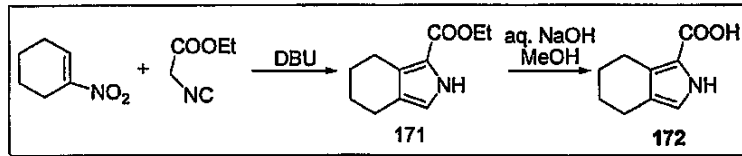
4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(170)의 합성:

4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-에틸)-1H-피롤-2-카복실산(170)을 실시예 45에 개시된 과정에 따라 4-(2-[2,4-디플루오로페닐]-2-일-에틸)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(169)로부터 합성하였다. 정제: 물로부터 침전.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz): δ 6.76 (2H, m), 6.70 (3H, m); 2.87 (2H, m), 2.75 (2H, m) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): 165.6, 164.5, 163.2, 148.0, 125.6, 123.6, 122.7, 116.3, 112.4, 112.2, 101.9, 38.3, 29.2 ppm. Yield 70 %. HPLC 20 mm: 99.05 %

실시예 60 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-이소인돌-1-카복실산(172)의 합성:



4,5,6,7-테트라하이드로-2H-이소인돌-1-카복실산 에틸 에스테르(171)의 합성:

2-프로판올(45 ml) 중의 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔(6.2 ml, 41.5 밀리몰)을 부가 깔때기(addition funnel)에 의해 ~25 분에 걸쳐 THF(45 ml) 중의 1-니트로사이클로헥센(5.0441 g, 39.67 밀리몰) 및 에틸이소시아노아세테이트(4.3340 g, 37.16 밀리몰)의 교반 용액(stirring solution)에 가하였다. 반응은 실온에서 밤새 교반 후 완료된 것으로 판단되었다. 2N HCl(~100 ml) 및 EtOAc(~50 ml)를 가하였다. 유기층을 제거하고, 이어서 H<sub>2</sub>O, 5% NaHCO<sub>3</sub> 및 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 조 생성물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시(Combiflash) 컬럼, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제시켜 소량의 불순물로 오염된 171을 수득하였다. 상기 불순물 제거 시 헥산으로부터의 재결정화 시도가 실패하였으며, 따라서 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

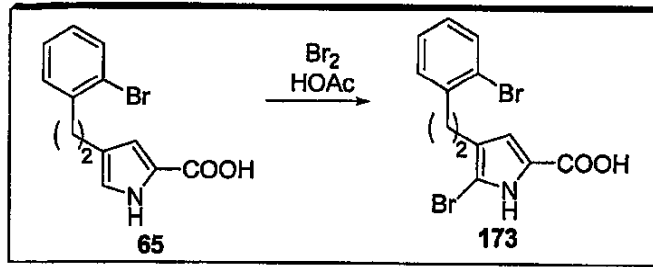
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.01 (1H, broad s), 6.64 (1H, s), 4.31 (3H, q, J = 7.2 Hz), 2.82 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 5.6 Hz), 1.80 – 1.68 (4H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 161.71, 128.06 and 127.84, 121.98 and 121.96, 118.74 and 118.55, 118.03 and 117.71, 59.62, 23.41 and 23.39, 23.36 and 23.33, 23.16 and 23.13, 21.88 and 21.86, 14.48 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.48; CH<sub>2</sub> carbons: 59.62, 23.41 and 23.39, 23.36 and 23.33, 23.16 and 23.13, 21.88 and 21.86; CH carbons: 118.74 and 118.55 ppm. HPLC: 10.689 min.

4,5,6,7-테트라하이드로-2H-이소인돌-1-카복실산(172)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 10.3 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(5.1 ml, 0.4 M) 중의 171(0.3966 g, 2.05 밀리몰)의 교반되고 있는, 실온의 용액에 가하였다. 이어서 상기 반응물을 20 분 동안 가열 환류시켰다. 소량의 출발 물질이 남았다. 다량의 바람직하지 못한 생성물이 단지 소량의 바람직한 생성물과 함께 HPLC에 의해 관찰되었다. 상기 반응물을 농축시키고, H<sub>2</sub>O에 재용해시키고, EtOAc(1 ml)로 추출하였다. 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 상기 수성 층에 적가하였다. 상기 반응물로부터 침전된 백색 고체를 여과하고 냉 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 0.0076 g(11.6%)의 172를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 5.62 (1H, s), 2.77 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.52 (2H, t, J = 5.4 Hz), 1.78 – 1.66 (4H, m) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.87, 129.69, 122.48, 120.57, 118.42, 24.74, 24.69, 24.35, 22.94 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 24.74, 24.69, 24.35, 22.94; CH carbons: 120.57 ppm. HPLC: 8.896 min.

실시예 61 5-브로모-4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(173)의 합성:

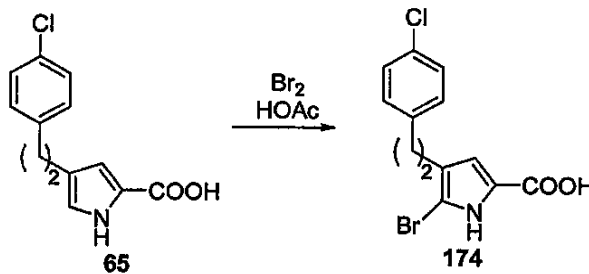


5-브로모-4-[2-(2-브로모페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(173)의 합성:

브롬(Bromine)(0.021 ml, 0.414 밀리몰)을 아세트산(1.1 ml) 중의 65(0.1014 g, 0.345 밀리몰)의 교반 용액에 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때(20 분), H<sub>2</sub>O를 가하고 침전된 고체를 여과하고 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 수득된 밝은 보라색 고체를 EtOAc에 용해시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 및 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 하기의 조건을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 40:60 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA와 함께); 20 ml/분; λ = 214 nM. 0.0574 g(44.6%)의 173을 보졸보졸한 얼은 분홍색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 – 7.00 (3H, m), 6.68 (1H, s), 2.92 (2H, t, J = ~ 7.8 Hz), 2.67 (2H, t, J = ~ 7.8 Hz) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.25, 141.86, 133.73, 131.85, 128.89, 128.54, 125.26, 124.68, 117.16, 105.89, 37.91, 27.62 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 37.91, 27.62; CH carbons: 133.73, 131.85, 128.89, 128.54, 117.16 ppm. HPLC: 10.473 min.

실시예 62 5-브로모-4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(174)의 합성:

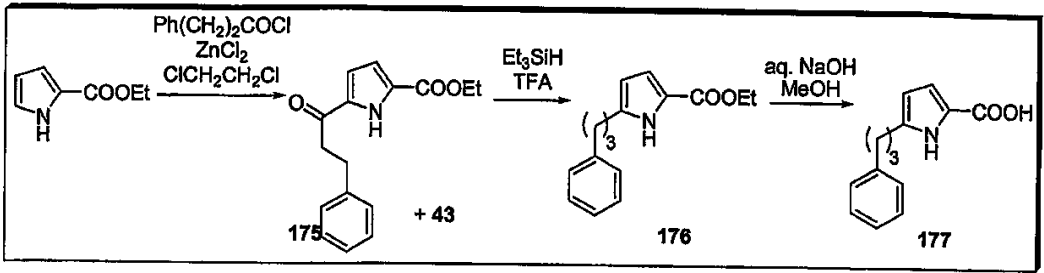


5-브로모-4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(174)의 합성:

5-브로모-4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산을 실시예 61의 과정을 사용하여 제조하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.65 (1H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.3 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.33, 141.42, 132.54, 131.03, 129.18, 124.73, 117.46, 105.84, 36.72, 29.04 ppm.

실시예 63. 5-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산(177)의 합성:



5-(3-페닐프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(175) 및 4-(3-페닐프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(43)의 합성:

소량의 디클로로에탄(2 ml) 중의 에틸피롤-2-카복실레이트(2.0211 g, 14.5 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 디클로로에탄(20 ml, 0.66 M) 중의 아연 클로라이드(4.0151 g, 29.5 밀리몰) 및 하이드로신나모일 클로라이드(5.0348 g, 29.9 밀리몰)의 빙냉 교반 혼합물에 가하였다. 10 분 교반한 후에, 상기 빙욕(ice bath)을 제거하고, 반응물을, 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(2 시간 45 분), 실온으로 데웠다. PS-트리시아민<sup>TM</sup> 수지(13.44 g)를 가하고, 반응물을 실온에서 약 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 프릿(frit)을 통해 빙수를 함유하는 플라스크 내로 여과하였다. 상기 프릿을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고, 이어서 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 25:75 헥산:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제시켜 0.5374 g(14%)의 175(보다 낮은 Rf)를 수득하였다. 43(보다 높은 Rf)을 분리시키고자 하지 않았다. HPLC: 10.58 분(출발 물질: 8.90 분).

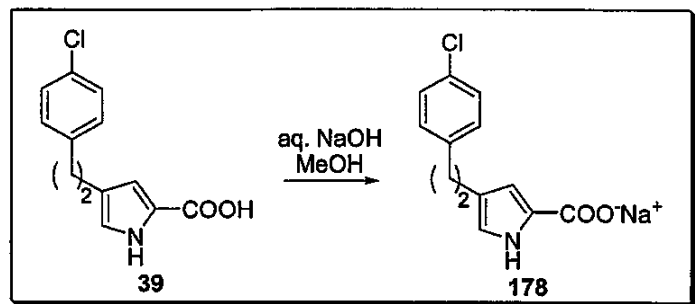
5-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(176)의 합성:

트리에틸실란(0.977 ml, 6.14 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 트리플루오로아세트산(TFA)(4.72 ml, 0.42 M) 중의 5-(3-페닐프로피오닐)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(175)(0.5374 g, 1.98 밀리몰)의 교반되고 있는 실온의 용액에 가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후에, 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었다. TFA를 진공 하에서 제거하고 조 생성물을 하기의 조건을 사용하여 분취용 역상 HPLC에 의해 정제시켰다: 35:65 H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN; 20 ml/분; λ = 254 nM. HPLC: 11.12 분.

5-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산(177)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 10 M, 1.22 밀리몰)를 N<sub>2</sub> 하에서 MeOH(0.61 ml, 0.4 M) 중의 5-(3-페닐프로필)-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(85)(0.0629 g, 0.244 밀리몰)의 교반되고 있는 실온의 용액에 가하였다. 반응물을, 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지, 가열 환류시켰다. 생성물을 농축시키고, 이어서 디에틸 에테르 2 ml 및 H<sub>2</sub>O 2 ml을 가하였다. 유기층을 제거하여 버리고, 이어서 디에틸 에테르 2 ml을 가하고, 10% 수성 HCl을 pH = 2가 될 때까지 적가하였다. 상기 디에틸 에테르를 나중에 제거하고 수성 물질을 추가 분취량의 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고, 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다(주: 바람직하지 못한 불순물은 HPLC에 의해 10.85 분의 체류 시간을 갖는다). HPLC: 9.91 분.

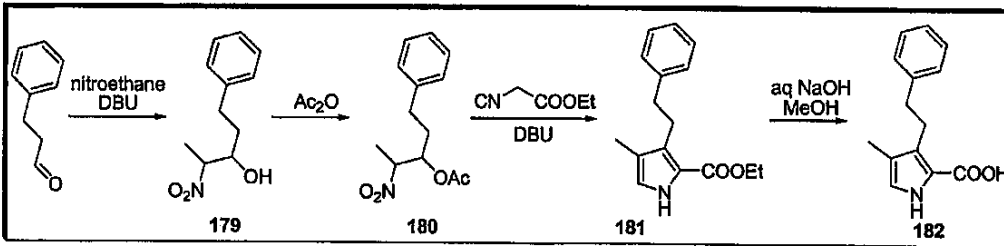
실시에 64. 4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산의 나트륨 염(178)으로의 전환:



4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(178)의 나트륨 염의 제조:

4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산(39)(4.2668 g, 17.09 밀리몰)을 MeOH 60 ml(0.17 M)에 용해시켰다. 상기 용액을 0 °C 빙욕에서 냉각시키고, 이어서 수산화 나트륨(0.6872 g, 17.09 밀리몰 NaOH, 2.7 M)의 수용액을 교반하면서 서서히 가하였다. 백색 고체가 용액으로부터의 오일로 젖었다. 메탄올을 회전증발기(rotovap) 상에서 제거하고, 이어서 32 ml의 H<sub>2</sub>O를 가하고, 플라스크를 잘 혼합하여 실온에서 용해시켰다. 출발 산을 메탄올에 용해시켰을 때 관찰된 약간의 분홍색 변색이 상기 용액을 여과지로 여과하였 때 제거되었다. 상기 무색 용액을 동결건조(lyophilization)시켜 보풀보풀한 백색 고체 4.5345 g(97.7%)을 제공하였다.

실시에 65. 4-메틸-2-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(182)의 합성:



4-니트로-1-페닐-펜탄-3-올(179)의 합성:

문헌[One et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 31, 707-710](본 발명에 참고로 인용됨)의 과정에 따라, 니트로에탄(10 ml, 139.2 밀리몰, 96%) 및 3-페닐프로피온알데히드(18.49 ml, 139.9 밀리몰)를 THF(70 ml, 2 M)에 용해시켰다. 염수욕(brine bath)에서 -10 °C로 냉각시킨 후에, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔(DBU)(1.46 ml, 9.74 밀리몰)을 가하고, HPLC에 의해 완료될 때까지(75 분) 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르 및 H<sub>2</sub>O로 희석하고, 이어서 유기물질을 제거하고 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 디에틸 에테르로 역 추출하고, 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 179를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. HPLC: 9.68 분(주: 출발 물질의 체류 시간은 하기와 같다: 니트로에탄: 6.49 분; 3-페닐프로피온알데히드: 9.45 분).

아세트산 2-니트로-1-펜에틸프로필 에스테르(180)의 합성:

상기로부터 조 4-니트로-1-페닐-펜탄-3-올(179)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60 ml)에 용해시키고 질소 하에 빙욕에서 냉각시켰다. 농축된 황산(0.76 ml, 14.2 밀리몰)에 이어서 아세트산 무수물(13.83 ml, 146.2 밀리몰)을 서서히 가하고, 반응물을 실온으로 가온시키고, HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(3 시간 40 분) 교반하였다(주: 상기 반응물은 상기 아세트산 무수물 첨가 후 바로 검은색으로 변하였다). 상기 반응물을 물에 서서히 부어 퀀칭시키고, 이어서 유기층을 제거하고, 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 순수한 180(21.4447 g, 65.5%, 2 단계)을 수득하였다. HPLC: 10.45 분.

4-메틸-2-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(181)의 합성:

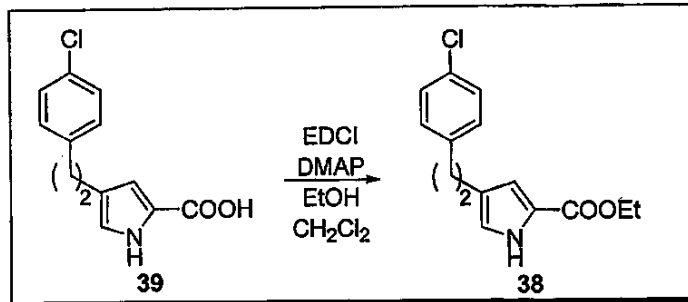
아세트산 2-니트로-1-펜에틸프로필 에스테르(180)(10.4302 g, 44.2 밀리몰) 및 에틸 이소시아노아세테이트(4.957 g, 44.2 밀리몰)를 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 상기 플라스크를 격막으로 밀봉하고, 질소로 퍼징(purging)시키고, 이어서 THF 및 이소프로필 알콜(1.6:1, 44 ml, 1 M)의 용액에 용해시켰다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 이어서 DBU(13.6 ml, 2.05 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, HPLC에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지(2 시간 25 분) 실온에서 교반하였다. 상기 반응물을 H<sub>2</sub>O 및 디에틸 에테르로 희석하고, 유기층을 제거하고, 2N HCl, H<sub>2</sub>O 및 NaHCO<sub>3</sub>로 추출하였다. 합한 유기물들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 95:5 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물을 상기 합한 콤비플래시 분획들로부터 결정화시켜 3.3224 g(29%)의 순수한 181 및 3.7709 g의, 소량의 불순물을 함유하는 181의 배치를 수득하였다. HPLC: 11.27 분.

4-메틸-2-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산(182)의 합성:

4-메틸-2-펜에틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(181)를 상술한 바와 같이 가수분해시켜 순수한 목적하는 생성물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 10.60 (1H, br s), 7.24 - 7.00 (5H, m), 6.62 (1H, s), 2.99 (2H, dd, J = 9.6, 7.3 Hz), 2.67 (2H, dd, J = 9.6, 7.8 Hz), 1.83 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.75, 143.86, 132.12, 129.58, 129.10, 126.61, 122.27, 122.10, 120.68, 38.32, 28.61, 9.80 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 38.32, 28.61; CH carbons: 129.58, 129.10, 126.61, 122.27 ppm. HPLC: 9.947 min.

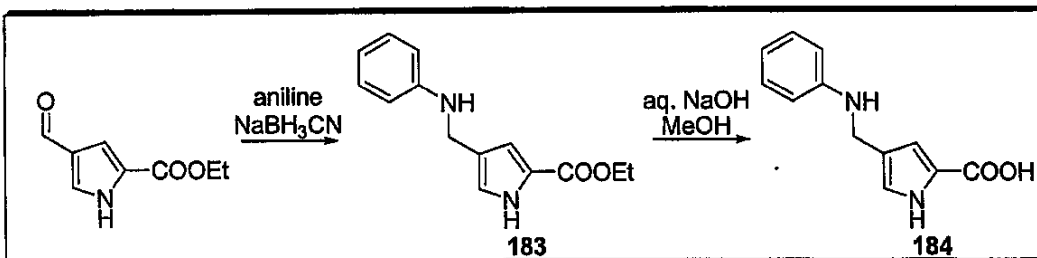
실시예 66. 4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(38)의 합성:



4-[2-(4-클로로페닐)-에틸]-1H-피롤-2-카복실산 아마이드(38)의 합성:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.4 ml, 0.24 M) 중의 39(0.5026 g, 2.01 밀리몰)의 용액에 1-[3-(디메틸아민)프로필]-3-에틸카보디이미드하이드로클로라이드(EDCI, 0.4700 g, 2.42 밀리몰), 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP, 0.0270 g, 0.20 밀리몰) 및 EtOH (0.352 ml, 6.04 밀리몰)를 가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체 부산물을 여과하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 이어서 합한 유기물을 5% 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 5% 수성 HCl, 및 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 90:10 헥산:EtOAc)에 의해 정제시켜 0.2974 g(53.2%)의 38을 수득하였다. 38에 대한 분석 데이터는 이전에 상이한 방법에 의해 합성된 경우와 일치하였다. HPLC: 11.261 분(주: 출발 물질의 HPLC는 10.028 분이였다).

실시예 67. 4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산(184)의 합성:



4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(183)의 합성:

4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 0.2012 g(1.20 밀리몰)을 메탄올 중의 5% 아세트산 4.8 ml(0.25 M)에 용해시켰다. 아닐린(0.13 ml, 1.44 밀리몰)을 가하고, 반응물을 질소 하에 실온에서 45 분 동안 교반하고, 이어서 시아노붕수소화 나트륨(0.1244 g, 1.98 밀리몰)을 서서히 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 약 2 ml의 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(~3 ml) 및 염수(~3 ml)로 세척하고, 이어서 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그

래피(콤비플래시 컬럼, 85:15 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 무색 점성 오일로서 4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(183) 0.2663 g(91%)을 수득하였다. 주: 출발 물질 4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르는 HPLC 체류 시간 = 7.337 분을 갖는다.

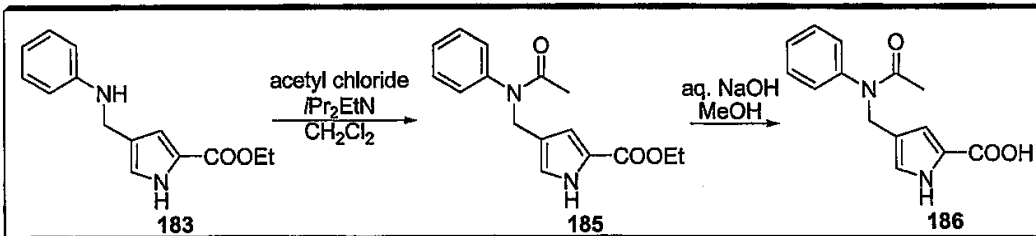
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.49 (1H, broad s), 7.19 (2H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 6.73 (1H, tt, J = 7.3, 1.1 Hz), 6.66 (2H, dd, J = 8.6, 1.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.19 (2H, s), 3.90 (1H, broad s), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz) ppm. HPLC: 6.936 min.

4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산(184)의 합성:

4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(183)(0.0773 g, 0.316 밀리몰)를 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉, 응축기, 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 상기 에스테르를 EtOH(0.70 ml, 0.45 M)에 용해시키고, 이어서 새로 제조한 수성 NaOH(0.0354 g, 0.283 ml H<sub>2</sub>O)를 상기 에스테르 용액에 교반하면서 가하였다. 반응 플라스크를 85 °C로 예열시킨 오일 욕에 바로 담그고, 반응물을 가열하고 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(15 분) N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, H<sub>2</sub>O 0.8 ml을 가하였다. 수성 층을 서서히 조심스럽게 10% 수성 HCl로 산성화시켰다. 생성물을 역상 분취용 HPLC(45:55 H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA:CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA)에 의해 정제시켜 순수한 4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.51 – 7.40 (5H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.46 (2H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 163.92, 137.17, 131.10, 129.97, 125.95, 125.07, 123.71, 117.37, 115.77, 49.38 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 49.38; CH carbons: 131.10, 129.97, 125.94, 123.71, 117.37 ppm. HPLC: 5.724 min.

실시예 68. 4-[(아세틸페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(186)의 합성:



4-[(아세틸페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(185)의 합성:

4-페닐아미노메틸-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(183)(0.1523 g, 0.623 밀리몰)를 10 ml 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 아민을 메틸렌 클로라이드(1.6 ml, 0.4 M)에 용해시키고 이어서 상기 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. N,N-디이소프로필 에틸 아민(0.1194 ml, 0.686 밀리몰)을 가하고, 이어서 아세틸 클로라이드(0.0488 ml, 0.686 밀리몰)를 주사기에 의해 0 °C 교반 용액에 서서히 가하였다. 이어서 반응물을 실온으로 가온시켰다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때(35 분) 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고 물로 퀀칭시켰다. 유기 상을 제거하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물은 HPLC 및 NMR 분석에 의해 충분히 순수하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(0.1625 g, 91%, 백색 결정성 고체).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400

MHz): δ 11.22 (1H, broad s), 7.43 – 7.31 (3H, m), 7.08 (2H, dd, J = 7.0, 1.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.70 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.81 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 172.47, 162.64, 143.86, 130.68, 129.34, 129.27, 124.50, 124.33, 122.19, 116.72, 61.16, 46.60, 22.64, 14.75 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.64, 14.75; CH<sub>2</sub> carbons: 61.16, 46.60; CH carbons: 130.68, 129.34, 129.27, 124.33, 116.72 ppm. HPLC: 8.738 min.

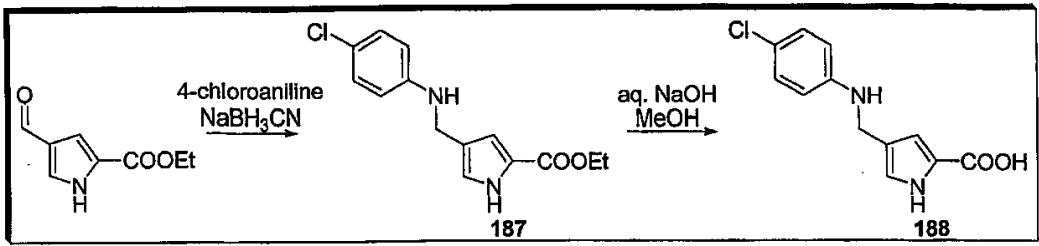
4-[(아세틸페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(186)의 합성:

4-[(아세틸페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(185)(0.1353 g, 0.473 밀리몰)를 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉, 응축기, 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 상기 에스테르를 EtOH (1.05 ml, 0.45 M)에 용해시키고, 이어서 새로 제조한 수성 NaOH(0.0529 g, 0.42 ml H<sub>2</sub>O)를 상기 에스테르 용액에 교반 하면서 가하였다. 반응 플라스크를 85 °C로 예열시킨 오일 욕에 바로 담그고, 반응물을 가열하고 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(45 분) N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.0 ml 및 H<sub>2</sub>O 1.0 ml을 가하였다. 수성 층을 서서히 조심스럽게 10% 수성 HCl로 산성화시켰다. 상기 수성 층이 탁해지기는 했지만, 침전물이 석출되지는 않았다. 생성물을 3 회 분취량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 수성 층으로부터 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 순수한 4-[(아세틸페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(186, 0.0968 mg, 79%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 11.11 (1H, broad s),

7.46 – 7.31 (3H, m), 7.09 (2H, dd, J = 7.0, 1.5 Hz), 6.74 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.71 (2H, s), 1.82 (3H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 172.49, 164.19, 143.87, 130.69, 129.37, 129.28, 124.41, 124.24, 122.14, 116.88, 46.64, 22.64 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.64; CH<sub>2</sub> carbons: 46.64; CH carbons: 130.69, 129.37, 129.28, 124.24, 116.88 ppm. HPLC: 7.518 min.

실시에 69. 4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(188)의 합성:



4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(187)의 합성:

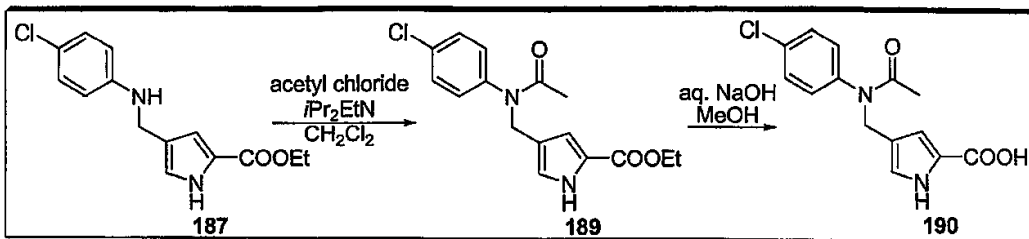
4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르 0.5052 g(3.02 밀리몰)을 메탄올 중의 5% 아세트산 12.0 ml(0.25 M)에 용해시켰다. 4-클로로아닐린(0.4633 g, 3.63 밀리몰)을 가하고, 반응물을 질소 하에 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 시아노붕소화 나트륨(0.3013 g, 4.79 밀리몰)을 서서히 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 약 5 ml의 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(~6 ml) 및 염수(~6 ml)로 세척하고, 이어서 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 85:15 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 담갈색 고체로서 4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(187) 0.5806 g(69%)을 수득하였다. 주: 출발 물질 4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르는 HPLC 체류 시간 = 7.337 분을 갖는다. HPLC: 8.543 분.

4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(188)의 합성:

4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(187)(0.1070 g, 0.384 밀리몰)를 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉, 응축기, 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 상기 에스테르를 EtOH (0.85 ml, 0.45 M)에 용해시키고, 이어서 새로 제조한 수성 NaOH(0.0432 g, 0.123 ml H<sub>2</sub>O)를 상기 에스테르 용액에 교반하면서 가하였다. 반응 플라스크를 85 °C로 예열시킨 오일 욕에 바로 담그고, 반응물을 가열하고 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(30 분) N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, H<sub>2</sub>O 0.8 ml을 가하였다. 수성 층을 서서히 조심스럽게 10% 수성 HCl로 산성화시켰다. 생성물을 역상 분취용 HPLC(45:55 H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA:CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA)에 의해 정제시켜 순수한 4-[(4-클로로페닐아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(188)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.16 (2H, s) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 164.24, 146.44, 129.96, 124.87, 124.15, 123.56, 122.98, 117.22, 116.24, 43.18 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>2</sub> carbons: 43.18; CH carbons: 129.96, 123.56, 117.22, 116.24 ppm. HPLC: 7.137 min.

실시에 70. 4-[(아세틸-(4-클로로페닐)-아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(190)의 합성:



4-[(아세틸-(4-클로로페닐)-아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(189)의 합성:

4-[(4-클로로페닐아미노)메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(187)(0.2868 g, 1.03 밀리몰)를 10 ml 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 아민을 메틸렌 클로라이드(2.6 ml, 0.4 M)에 용해시키고 이어서 상기 플라스크를 0 °C로 냉각시켰다. N,N-디이소프로필 에틸 아민(0.1971 ml, 1.13 밀리몰)을 가하고, 이어서 아세틸 클로라이드(0.0805 ml, 1.13 밀리몰)를 주사기에 의해 0 °C 교반 용액에 서서히 가하였다. 이어서 반응물을 실온으로 가온시켰다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단되었을 때(90 분), 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고 물로 퀴칭시켰다. 유기 상을 제거하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 2:1 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 점착성 백색 고체로서 순수한 4-[(아세틸-(4-클로로페닐)-아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(189, 0.2701 g, 82%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 11.25 (1H, broad s), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, s), 6.69 (1H, s), 4.68 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.81 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz) ppm. <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 172.17, 162.50, 142.39, 134.87, 130.94, 130.70, 124.46 & 124.30, 123.94, 121.91 & 121.88, 116.64, 61.13, 46.43, 22.70, 14.75 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.70, 14.75; CH<sub>2</sub> carbons: 61.13, 46.43; CH carbons: 130.94, 130.70, 124.46 & 124.30, 116.64 ppm. HPLC: 9.247 min.

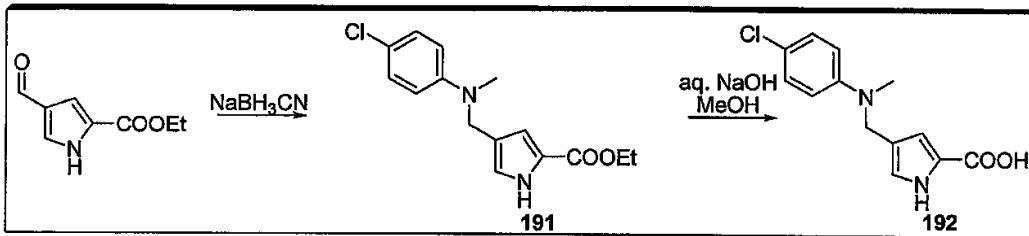
4-[(아세틸-(4-클로로페닐)-아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(190)의 합성:

4-[(아세틸-(4-클로로페닐)-아미노)-메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(0.2701 g, 0.842 밀리몰)를 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉, 응축기, 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 상기 에스테르를 EtOH(1.87 ml, 0.45 M)에 용해시키고, 이어서 새로 제조한 수성 NaOH(0.0943 g, 0.75 ml H<sub>2</sub>O)를 상기 에스테르 용액에

교반하면서 가하였다. 반응 플라스크를 85 °C로 예열시킨 오일 욕에 바로 담그고, 반응물을 가열하고 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(11 분) N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.6 ml 및 H<sub>2</sub>O 1.6 ml을 가하였다. 수성 층을 서서히 조심스럽게 10% 수성 HCl로 산성화시켰다. 생성물이 오일로 젖었다. 생성물을 3 회 분취량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 수성 층으로부터 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 순수한 4-[(4-클로로페닐)-아미노]-메틸]-1H-피롤-2-카복실산(190, 0.2242 mg, 91%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 11.14 (1H, broad s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, s), 6.69 (1H, s), 4.69 (2H, s), 1.82 (3H, s) ppm.  
<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 172.32, 164.16 & 164.13, 142.41, 134.98, 131.02, 130.74, 124.43, 124.27, 121.90 & 121.86, 116.85 & 116.81, 46.49, 22.67 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 22.67; CH<sub>2</sub> carbons: 46.49; CH carbons: 131.02, 130.74, 124.27 & 124.09, 116.85 & 116.81 ppm.  
 HPLC: 8.077 min.

실시에 71 4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산(192)의 합성:



4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(191)의 합성:

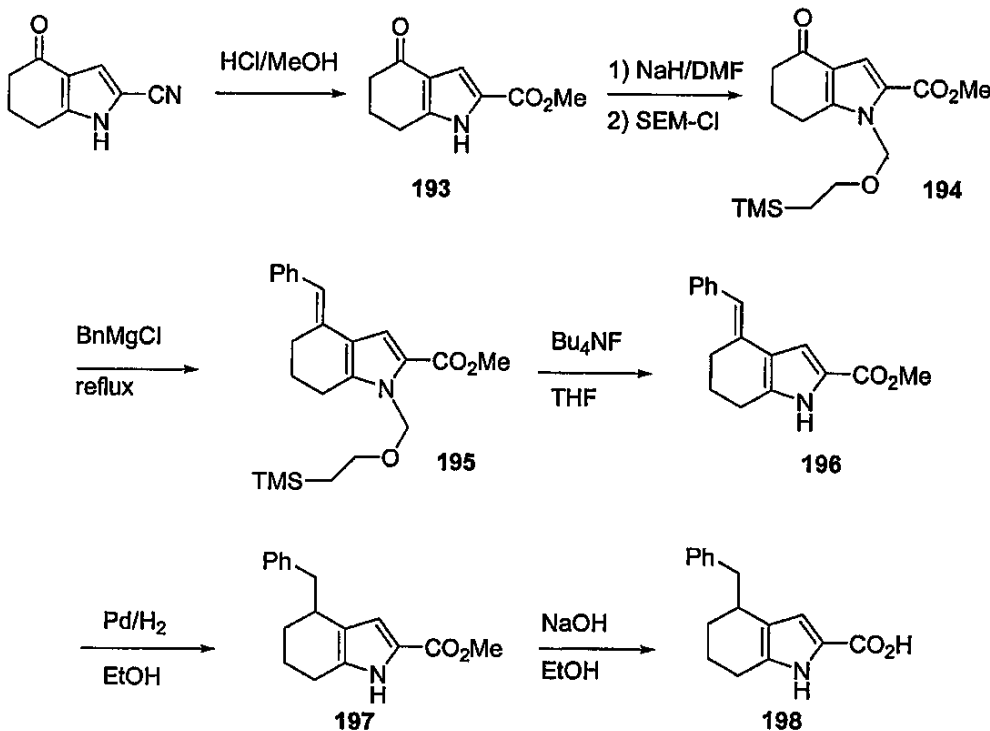
4-클로로-N-메틸아닐린(0.225 ml, 1.86 밀리몰)을 N<sub>2</sub> 하에서 메탄올 중의 5% 아세트산 중의 4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(0.2585 g, 1.55 밀리몰)의 실온의 교반 용액에 가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 시아노붕수소화 나트륨(0.1585 g, 2.52 밀리몰)을 서서히 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 약 3 ml의 포화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합한 유기물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(~4 ml) 및 염수(~4 ml)로 세척하고, 이어서 합한 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(콤비플래시 컬럼, 85:15 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 담갈색 고체로서 4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(191) 0.3419 g(76%)을 수득하였다. 주: 출발 물질 4-포르밀-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르는 HPLC 체류 시간 = 7.337 분을 갖는다. HPLC: 8.478 분.

4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산(192)의 합성:

4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산 에틸 에스테르(191)(0.3419 g, 1.17 밀리몰)를 둥근 바닥 플라스크에 칭량하여 넣었다. 교반 봉, 응축기, 및 격막을 가하고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 퍼징하였다. 상기 에스테르를 EtOH(2.6 ml, 0.45 M)에 용해시키고, 이어서 새로 제조한 수성 NaOH(0.1336 g, 1.0 ml H<sub>2</sub>O)를 상기 에스테르 용액에 교반하면서 가하였다. 반응 플라스크를 85 °C로 예열시킨 오일 욕에 바로 담그고, 반응물을 가열하고 HPLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지(15 분) N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, 조 생성물을 역상 분취용 HPLC(45:55 H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA:CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA)에 의해 정제시켜 순수한 4-[[4-클로로페닐)-메틸아미노]메틸]-1H-피롤-2-카복실산(192)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.43 (2H, s), 3.00 (3H, s) ppm. Partial <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): δ 130.12, 124.02, 117.99, 116.47, 52.37, 39.91 ppm. DEPT (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz): CH<sub>3</sub> carbons: 14.48; CH<sub>2</sub> carbons: 59.62, 23.41 and 23.39, 23.36 and 23.33, 23.16 and 23.13, 21.88 and 21.86; CH carbons: 118.74 and 118.55 ppm.

실시예 72. 4-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산(198)의 합성:



4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(193)의 합성:

HCl 기체 포화된 메탄올(200 ml) 중의 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카보니트릴(4.5 g, 28.1 밀리몰, 문헌[*Synth. Comm.* 1995, 25, 507-514]에 개시된 바와 같이 제조됨) 용액을 6일 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 생성물(3.5 g)은 NMR 분석에 의해 입증된 바와 같이 예상 에스테르와 출발 물질의 65/35 혼합물이었다. 상기 혼합물을 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

4-옥소-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(194)의 합성:

에스테르(500 mg, 2.6 밀리몰)의 DMF(3 ml) 용액을 DMF(2 ml) 중의 수소화 나트륨(114 mg, 오일 중의 60%, 2.8 밀리몰)의 냉각된(0 °C) 현탁액에 가하였다. 10 분 후에, SEM-Cl(550 µl, 3.1 밀리몰)을 가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였으며, 이어서 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 농축 후에, 예상 화합물이 조 오일(930 mg)로서 수득되었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.27 (1H, s), 5.78 (2H, s), 3.61 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.18 (2H, m), 0.92 (2H, m) ppm.

LC/MS : 60%

4-벤질리덴-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(195)의 합성:

보호된 에스테르(900 mg, 2.78 밀리몰)의 무수 THF 용액(7 ml)을 THF(10 ml) 중의 벤질마그네슘 클로라이드(3.4 ml, THF 중의 2M, 6.8 밀리몰) 용액에 가하였다. 실온에서 2 시간 후에, 약간의 추가의 벤질마그네슘 클로라이드(1.7 ml, THF 중의 2M, 3.4 밀리몰)를 가하였다. 이어서 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 이어서 물을 가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 상기 표제 화합물(900 mg)을 수득하였다. LC/MS: 50%, m/z = 397 g/몰.

4-벤질리덴-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(196)의 합성:

테트라부틸암모늄 플루오라이드(23 ml, THF 중의 1 M, 23 밀리몰)를 냉각된 THF(0 °C) 중의 에스테르(900 mg, 2.26 밀리몰) 용액에 5 분에 걸쳐 가하였다. 이어서 반응 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 실온에서 48 시간 후에, 반응 혼합물을 에테르와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 상기 표제 화합물을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피(용출제 사이클로헥산/AcOEt: 80/20)시켜 순수한 출발 물질(100 mg) 및 상응하는 탈보호된 니트릴(80 mg)을 수득하였다. 여전히 보호된 순수한 에스테르(100 mg, 0.25 밀리몰)를 TBAF(750  $\mu$ l, 0.75 밀리몰)와 혼합하였다. 상기 THF를 진공 하에서 제거하였다. 농축시킨 후에, 반응 혼합물을 DMF(1 ml) 중의 에틸렌디아민(0.25 ml)과 함께 16 시간 동안 가열하였다. 농축시킨 후에, 상기 표제 화합물을 오일(80 mg)로서 수득하였다. LC/MS: 76%, m/z = 267 g/몰.

4-벤질-4.5.6.7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(197)의 합성:

포화된 에스테르 유도체를 정상 압력(normal pressure) 하에 EtOH 중의 Pd 상에서 3 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 용매를 감압 하에서 증발시켜 상기 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 크로마토그래피(용출제 사이클로헥산/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 50/50)에 의해 정제시켰다. 수율: 20 mg. LC/MS: 60%, m/z = 269 g/몰.

4-벤질-4.5.6.7-테트라하이드로-1H-인돌-2-카복실산(198)의 합성:

새로 제조한 수성 NaOH(H<sub>2</sub>O 중의 1 M, 0.8 ml, 0.8 밀리몰)를 실온에서 EtOH(5 ml) 중의 에스테르(20 mg, 0.08 밀리몰)의 교반된 용액에 가하였다. 반응물을 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 80 °C로 가열하였다. 생성물을 Et<sub>2</sub>O로 추출하고, 이어서 수성 층을 10% 수성 HCl을 적가하여 산성으로 만들었다(pH = 1). 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 상기 표제 화합물(19 mg)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.8 (1H, br s), 7.3-7.33 (2H, m), 7.2-7.26 (3H, m), 6.81 (1H, s), 3.09 (1H, dd), 2.9 (1H, m), 2.55-2.65 (3H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m).  
LC/MS : 89%, m/z= 255 g/mol.