(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월21일
(11) 등록번호 10-1432460
(24) 등록일자 2014년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/20 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7016857(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년04월11일
심사청구일자 2013년07월26일
(85) 번역문제출일자 2013년06월27일
(65) 공개번호 10-2013-0089279
(43) 공개일자 2013년08월09일
(62) 원출원 특허 10-2007-7026134
원출원일자(국제) 2006년04월11일
심사청구일자 2011년04월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/014352
(87) 국제공개번호 WO 2006/110917
국제공개일자 2006년10월19일
(30) 우선권주장
60/670,896 2005년04월11일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20040038970 A1
US20040167224 A1
US3723459 A
전체 청구항 수 : 총 2 항

(73) 특허권자
제논 파마슈티칼스 인크.
캐나다 브이5지 4더블유8 브리티시 컬럼비아 버나비 길모어 웨이 3650
(72) 발명자
챠피브, 미카일
캐나다 브이5에이치 4브이9 브리티쉬 콜럼비아 버나비 헤이젤 스트리트 1403-4788
초우두리, 술탄
캐나다 엠1씨 4와이3 온타리오 스카보로 올리언스 드라이브 97
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

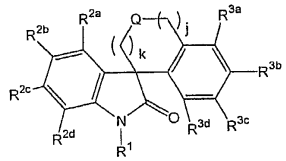
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **스피로-옥스인돌 화합물 및 이들의 치료제로서의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상, 예컨대 동통의 치료 및/또는 예방에 유용한 하기 화학식 I의 스피로-옥스인돌 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 이들 화합물의 사용 방법이 또한 개시되어 있다.

<화학식 I>



상기 식에서, k, j, Q, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

프레이저, 로버트

캐나다 브이7제이 1케이8 브리티쉬 콜럼비아 노쓰 밴쿠버 이스트 15쓰 스트리트 1398

푸, 지안민

캐나다 브이3이 3비6 브리티쉬 콜럼비아 코퀴틀람 퀸테트 크레센트 3170

캄보즈, 라젠더

캐나다 브이5이 2티6 브리티쉬 콜럼비아 버나비 스퍼링 애비뉴 5809

호우, 두안지

캐나다 브이3엔 1케이5 브리티쉬 콜럼비아 버나비 17쓰 애비뉴 #46-7088

리우, 쉬펭

캐나다 브이3씨 6이8 브리티쉬 콜럼비아 포트 코퀴틀람 포트레스 드라이브 15-2615

바게르자데, 메란 세이드

캐나다 브이7엔 1엠8 브리티쉬 콜럼비아 노쓰 밴쿠버 이스트 오스본 로드 615

스비리도브, 세르게이

캐나다 브이5에이치 4엔8 브리티쉬 콜럼비아 버나비 올리브 애비뉴 1904-5885

쑨, 사오이

캐나다 브이3케이 1지3 브리티쉬 콜럼비아 코퀴틀람 브루네트 애비뉴 #5-1200

쑨, 졘위

캐나다 브이6와이 1엔7 브리티쉬 콜럼비아 리치몬드 베네트 로드 23-8700

차카, 나가스리

캐나다 브이5이 2이1 브리티쉬 콜럼비아 버나비 비스타 크레센트 7480

시에, 톰

캐나다 브이5제이 4젯8 브리티쉬 컬럼비아 버나비 홀리스 플레이스 8392

라이나, 반드나

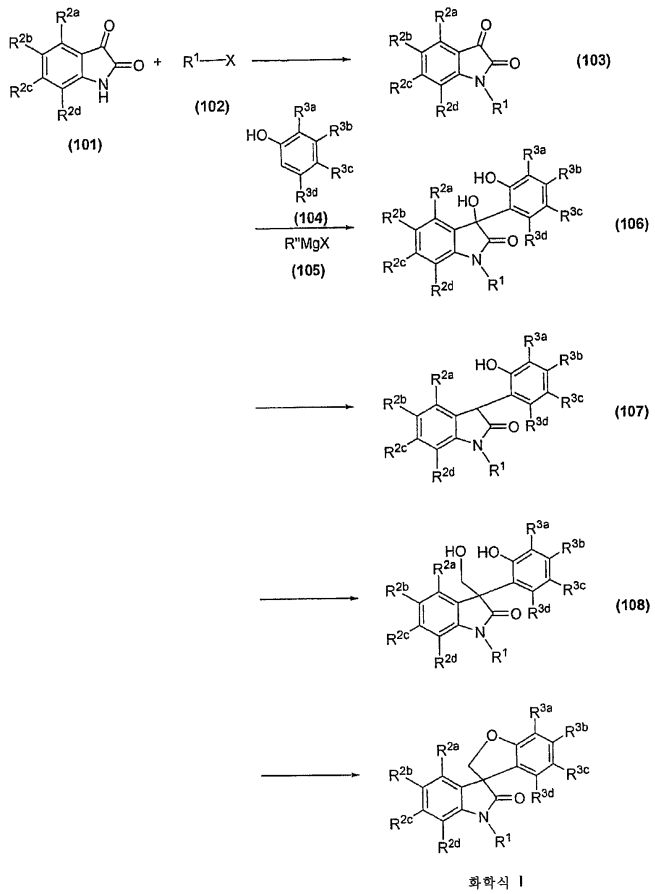
캐나다 브이5이 3지4 브리티쉬 컬럼비아 버나비 린덴 애비뉴 6654

특허청구의 범위

청구항 1

하기 반응식 1에 따른, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 그의 호변이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

<반응식 1>



화학식 I

상기 식에서,

X는 각각 독립적으로 클로로 또는 브로모이고;

R"는 알킬이고;

R^1은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이거나, 또는

R^1은 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이거나

(여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이거나, 또는

R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

R^1은 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이거나, 또는

R^1은 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이거나

(여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

R^1은 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

(이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

R^{2a} 및 R^{2b}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴

로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

R^{2b} 및 R^{2c}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

R^{2c} 및 R^{2d}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}는 상기 정의된 바와 같고;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(N=C(R^{4})R^{5})N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

R^{3a} 및 R^{3b}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

R^{3b} 및 R^{3c}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

R^{3c} 및 R^{3d}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}는 상기 정의된 바와 같고;

R^{4} 및 R^{5}는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

R^{4} 및 R^{5}가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^{4} 및 R^{5}는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

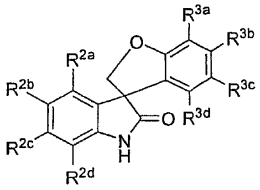
R^{8}은 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

R^{9}는 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이다.

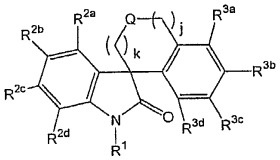
청구항 2

하기 화학식 122의 화합물을 용매 중에서 염기의 존재하에 화학식 XR^{1} (여기서, R^{1}은 하기에 정의된 바와 같고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도임)로 처리하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 그의 호변이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

<화학식 122>



<화학식 I>



상기 식에서,

j는 0이고, k는 1이고;

Q는 -O-이고;

R^1은 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}는 수소, 할로, 알킬 및 $-R^8-OR^5$로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 수소, 할로, 알킬 및 $-R^8-OR^5$로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

R^{3b} 및 R^{3c}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}는 각각 수소이고;

R^4 및 R^5는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8은 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이다.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 스피로-옥스인돌 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 나트륨 채널 차단제로서 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상 (예컨대, 동통) 뿐만 아니라 나트륨 채널의 조절과 관련된 다른 질환 및 증상을 치료하는데 유용한 스피로-옥스인돌 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전압-개폐성 나트륨 채널 (신경, 근육 및 다른 전기 흥분성 세포에서 활동 전위를 발생시키는 막횡단 단백질)은 정상적인 감각, 감정, 사고 및 움직임에 필수적인 요소이다 (문헌 [Catterall, W.A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990]). 이들 채널은 보조적 베타 서브유닛과 연결된 고도로 프로세싱된 알파 서브유닛으로 이루어져 있다. 포어(pore)-형성 알파 서브유닛으로도 채널이 기능하기에는 충분하지만, 채널 개폐의 동역학 및 전

압 의존도는 베타 서브유닛에 의해 부분적으로 변형된다 (문헌 [Goldin et al., Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368]). 각각의 알파-서브유닛은 4개의 상동성 도메인 I 내지 IV (각각 6개의 예상되는 막횡단 절편이 존재함)를 함유한다. 이온-전도 포어를 형성하며 나트륨 이온 전도를 조절하는 전압 감지기를 함유하는 나트륨 채널의 알파 서브유닛의 상대적 분자량은 260,000이다. 전기생리학적 기록, 생화학적 정제 및 분자 클로닝에 의해 10 가지 상이한 나트륨 채널 알파 서브유닛 및 4 가지 베타 서브유닛이 확인되었다 (문헌 [Yu, F.H., et al., Sci STKE (2004), 253] 및 [Yu, F.H., et al., Neurosci. (2003), 20:7577-85]).

[0003] 나트륨 채널의 특징은 흥분성 세포의 원형질막을 통하는 전압이 소극된 경우의 고속 활성화 및 불활성화 (전압-의존성 개폐), 및 단백질 구조물에 내재된 전도 포어를 통한 충분하고 선택적인 나트륨 이온의 전도를 포함한다 (문헌 [Sato, C., et al., Nature (2001), 409:1047-1051]). 음성 또는 과분극된 막 전위에서 나트륨 채널이 폐쇄된다. 막이 소극된 후에, 나트륨 채널이 빠르게 개방되고, 이어서 불활성화된다. 채널은 개방된 상태에서만 전류를 전도하고, 일단 불활성화되면 막 과분극에 의해 유리하게 생성되는 휴지 상태로 돌아가야 하며, 이들은 이후에 다시 개방될 수 있다. 여러 나트륨 채널 서브타입은 이들이 활성화 및 불활성화되는 전압 범위 뿐만 아니라 이들의 활성화 및 불활성화 동역학에 따라 다양하게 존재한다.

[0004] 단백질의 나트륨 채널 족이 광범위하게 연구되고 있으며, 다수의 생명 유지에 중요한 신체 기능과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 이 분야의 연구에서 채널 기능 및 활성에 주요 변화를 초래하여 결국 주요 병리생리학적 증상을 유발시킬 수 있는 알파 서브유닛의 변이체가 확인되었다. 기능적 측면에서, 상기 단백질 족은 치료적 개입을 위해 가장 우선적으로 고려된다. $Na_v1.1$ 및 $Na_v1.2$는 뇌에서 높은 수준으로 발현되고 (문헌 [Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41]), 정상적인 뇌 기능에 매우 중요하다. $Na_v1.1$ 및 $Na_v1.2$의 인간 돌연변이에서는 심각한 간질 상태가 발생하며, 일부 경우에는 정신적 능력이 감퇴된다 (문헌 [Rhodes, T.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (30):11147-52]; [Kamiya, K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 24(11):2690-8]; [Pereira, S., et al., Neurology (2004), 63(1):191-2]). 이에 따라, 두 채널 모두가 간질 치료를 위한 입증된 표적으로 고려된다 (PCT 공개 특허 공개공보 WO 01/38564 참조).

[0005] $Na_v1.3$은 전신에서 광범위하게 발현된다 ([Raymond, C.K., et al., 상기 문헌]). 이는 신경계 손상 후에 래트의 척수 후각 감각 뉴런에서 발현이 상향조절되는 것으로 입증되었다 (문헌 [Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92]). 또한, 당해 분야의 다수의 전문가들은 $Na_v1.3$을 동통 요법에 적합한 표적으로 고려하고 있다 (문헌 [Lai, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291-72003]; [Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71]; [Chung, J.M., et al., Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54]).

[0006] $Na_v1.4$ 발현은 본질적으로 근육으로 제한된다 ([Raymond, C.K., et al., 상기 문헌]). 상기 유전자의 돌연변이는 마비를 비롯하여 근육 기능에 심각한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70]). 따라서, 이 채널은 비정상적 근육 수축성, 경련 또는 마비의 치료를 위한 표적으로 고려될 수 있다.

[0007] 심장 나트륨 채널 $Na_v1.5$는 주로 심실 및 심방에서 발현되며 ([Raymond, C. K., et al., 상기 문헌]), 공동 결절, 심실 결절 및 가능하다면 푸르키네(Purkinje) 세포에서 발견될 수 있다. 심장 활동 전위의 고속 상승 및 심장 조직을 통한 고속 임펄스 전도는 $Na_v1.5$의 개방이 그 원인이다. 이에 따라, $Na_v1.5$는 심장 부정맥 발생에 중요하다. 인간 $Na_v1.5$의 돌연변이는, 예를 들면 장기 QT3(LQT3), 브루가다 증후군(Brugada syndrome; BS), 선천성 심장 전도 결핍, 수면중 돌연사 증후군(SUNDS) 및 유아 돌연사 증후군(SIDS)을 비롯한 다발성 부정맥 증후군을 유발한다 (문헌 [Liu, H. et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-9]). 나트륨 채널 차단제 요법이 심장 부정맥 치료에 널리 사용되고 있다. 최초의 항부정맥 약물인 퀴니딘 (1914년에 발견됨)은 나트륨 채널 차단제로 분류된다.

[0008] $Na_v1.6$은 중추 및 말초 신경계 전체에 걸쳐 발견되며 신경 액손의 랑비에 결절에서 집단을 이루고 있는, 풍부하고 광범위하게 분포된 전압-개폐성 나트륨 채널을 코딩한다 (문헌 [Caldwell, J.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10):5616-20]). 인간에서는 돌연변이가 검출되지 않았으나, $Na_v1.6$은 다발성 경화증과 관련된 증상의 징후에서 소정의 역할을 수행할 것으로 생각되며, 이에 따라 상기 질환의 치료를 위한 표적으로 고려할 수 있다 (문헌 [Craner, M.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73]).

[0009] $Na_v1.7$은 크롬친화세포종 PC12 세포주로부터 최초로 클로닝되었다 (문헌 [Toledo-Aral, J.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532]). 직경이 작은 뉴론의 성장 원뿔에 $Na_v1.7$이 높은 수준으로 존재한다는 것은 $Na_v1.7$이 통각수용 정보의 전달에서 소정의 역할을 수행할 수 있음을 시사한다. 이에 대해 당해 분야의 전문가들이 이의를 제기하고 있지만, $Na_v1.7$은 또한 자율계와 관련된 신경내분비 세포에서도 발현되며 (문헌 [Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90]), 따라서 이는 자율적 과정과 관련된다. 자율 기능과 관련된 역할은 $Na_v1.7$ 널(null)-돌연변이 (모든 감각 및 교감신경 뉴론에서 $Na_v1.7$을 결실시킨 결과 치명적인 주산기 표현형이 생성됨)를 생성하여 입증하였다 (문헌 [Nassar, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(34):12706-11]). 이와 달리, 우세하게 통각수용성인 감각 뉴런의 서브셋에서 $Na_v1.7$ 발현을 결실시켜 동통 메카니즘에서의 역할을 입증하였다 ([Nassar, et al., 상기 문헌]). 뉴론 대상체에서의 $Na_v1.7$ 차단제 활성에 대한 추가의 근거는 2 가지 인간 유전성 동통 증상인 원발성 홍반통 및 가족성 직장통이 $Na_v1.7$에 대해 맵핑되는 것으로 나타난 발견에 의해 지지된다 (문헌 [Yang, Y., et al., J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4]).

[0010] $Na_v1.8$의 발현은 본질적으로 DRG에 제한된다 ([Raymond, C.K., et al., 상기 문헌]). $Na_v1.8$에 대해 확인된 인간 돌연변이는 존재하지 않는다. 그러나, $Na_v1.8$ 널-돌연변이 마우스는 생존 및 번식가능하였으며, 외관상 정상이었다. 유해한 기계적 자극에 대한 현저한 무통각증, 유해한 열수용에서의 경미한 손상 및 염증성 통각과민증의 발생 지연은 연구자에게 $Na_v1.8$이 동통 신호전달에 있어 주요 역할을 수행함을 시사한다 (문헌 [Akopian, A.N., et al., Nat. Neurosci. (1999), 2(6):541-8]). 상기 채널을 차단하는 것은 동통에 대한 잠재적인 치료법으로 널리 허용되고 있다 ([Lai, J, et al., 상기 문헌]; [Wood, J.N., et al., 상기 문헌]; [Chung, J.M., et al., 상기 문헌]). PCT 공개 특허 출원 제WO 03/037274 A2호는 중추 또는 말초 신경계 증상, 특히 동통 및 만성통의 개시 또는 재발과 관련된 나트륨 채널을 차단함으로써 상기 지시된 증상을 치료하기 위한 피라졸아미드 및 술폰아미드를 기재하고 있다. PCT 공개 특허 출원 제WO 03/037890 A2호는 중추 또는 말초 신경계 증상, 특히 동통 및 만성통의 개시 또는 재발과 관련된 나트륨 채널을 차단함으로써 상기 지시된 증상을 치료하기 위한 피페리딘을 기재하고 있다. 이들 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 특히 PN3 ($Na_v1.8$) 서브유닛을 포함하는 채널을 통한 이온 유동을 억제함으로써 신경병증성 또는 염증성 동통을 치료하는데 사용된다.

[0011] 테트로도톡신 불감성 말초 나트륨 채널 $Na_v1.9$는 디브-하제이, 에스.디.(Dib-Hajj, S.D.) 등에 의해 개시되어 있으며, 이는 척수신경절에 단독으로 존재하는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8] 참조). $Na_v1.9$가 뉴로트로핀 (BDNF)-전위된 소극 및 여기의 원인이 되며, 리간드 매개성인 것으로 나타난 전압-개폐성 나트륨 채널 거대족의 유일한 구성원임이 입증되었다 (문헌 [Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908):687-93]). 상기 채널은 제한된 발현 패턴으로 인해 동통 치료를 위한 후보 표적이 되었다 ([Lai, J, et al., 상기 문헌]; [Wood, J.N., et al., 상기 문헌]; [Chung, J.M. et al., 상기 문헌]).

[0012] NaX는 전압-개폐성으로 나타나지 않은 추정상의 나트륨 채널이다. 폐, 심장, 척수신경절, 및 말초 신경계의 슈반(Schwann) 세포에서 발현되는 것 이외에도, Nax는 체액 항상성과 관련된 CNS의 제한된 영역, 특히 뇌실주위 기관의 뉴론 및 뇌실막 세포에서 발견된다 (문헌 [Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51]). NaX 널-마우스는 물-고갈 및 염-고갈 조건 모두에서 고장성 식염수를 비정상적으로 흡수하는 것으로 나타났다. 이러한 발견은 NaX가 체액 나트륨 수준의 중추적 감지 및 염 흡수 작용의 조절에 중요한 역할을 수행함을 시사한다. NaX의 발현 패턴 및 기능은 이를 낭성 섬유증 및 다른 관련 염-조절 병의 치료를 위한 표적으로 제안한다.

[0013] 특정한 뇌 영역에서 뉴론 활성을 감소시키는데 사용되는 나트륨 채널 차단제 테트로도톡신(TTX)을 사용한 연구에서는 중독증 치료에 있어 그의 잠재적 용도를 제안하였다. 약물-동반 자극은 중독자에게서 약물-욕구 및 재발을 도출하고, 래트에게서 약물-탐색 행동을 도출한다. 기저외측 편도(BLA)의 기능적 통합성은 코카인 자체에 의해 도출되는 것이 아니라 코카인-제어된 자극에 의해 도출되는 코카인-탐색 행동의 회복에 필수적이다. BLA는 헤로인-탐색 행동의 회복에서 유사한 역할을 수행한다. BLA의 TTX-유도된 불활성화는 래트 모델에서 소멸된 헤로인-탐색 행동의 제어되고 헤로인-준비된 회복에 대해 소정의 역할을 수행한다 (문헌 [Fuchs, R.A. and See,

R.E., Psychopharmacology (2002) 160(4):425-33]).

[0014] 상기 밀접하게 관련된 단백질 족은 치료학적 개입을 위한 표적으로 오래 동안 인식되어 왔다. 나트륨 채널은 약리학적 물질의 다양한 배열에 의해 표적화된다. 이들은 신경독소, 항부정맥제, 경련억제제 및 국부 마취제를 포함한다 (문헌 [Clare, J.J., et al., Drug Discovery Today (2000), 5:506-520]). 나트륨 채널 상에서 작용하는 최근의 약리학적 물질은 모두 알파 서브유닛 상에 수용체 부위를 갖는다. 신경독소에 대한 적어도 6개의 별개의 수용체 부위 및 국부 마취제 및 관련 약물에 대한 하나의 수용체 부위가 확인되었다 (문헌 [Cestele, S. et al., Biochimie (2000), Vol. 82, pp. 883-892]).

[0015] 소분자 나트륨 채널 차단제 또는 국부 마취제 및 관련 항간질 및 항부정맥 약물은 나트륨 채널 포어의 내부 공동에 위치한 중첩된 수용체 부위와 상호작용한다 (문헌 [Catterall, W.A., Neuron (2000), 26:13-25]). 4 가지 도메인 중 적어도 3 가지 도메인으로부터의 S6 절편에 존재하는 아미노산 잔기는 우세한 역할을 수행하는 IVS6 절편과 상기 복합 약물 수용체 부위에 기여한다. 이들 영역은 고도로 보존되어 있으며, 현재까지 알려진 대부분의 나트륨 채널 차단제와 같이 모든 채널 서브타입과 유사한 효능으로 상호작용한다. 그럼에도 간질 (예를 들면, 라모트리그닌, 페니토인 및 카르밤아제핀) 및 특정 심장 부정맥 (예를 들면, 리그노카인, 토카이니드 및 멕실레틴)의 치료에 대해 치료 선택성 및 충분한 치료 범위를 갖는 나트륨 채널 차단제를 생성할 수 있었다. 그러나, 이들 차단제의 효능 및 치료 지수는 최적의 것이 아니었으며, 이들 화합물의 유용성은 나트륨 채널 차단제가 이상적으로 적합한 다양한 치료 영역에서 제한되었다.

[0016] 급성 및 만성 동통의 관리

[0017] 약물 요법은 신생아, 유아 및 소아를 비롯한 모든 연령대에서 급성 및 만성 동통을 관리하기 위한 주요 요법이다. 동통 약물은 미국 동통 협회에 의해 다음과 같은 3 가지 주요 범주로 분류된다: 1) 비-오피오이드 진통제 - 아세트아미노펜, 및 살리실레이트 (예를 들면, 아스피린)를 비롯한 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID), 2) 오피오이드 진통제 및 3) 보조진통제.

[0018] 아세트아미노펜 및 NSAID와 같은 비-오피오이드 진통제는 수술, 외상, 관절염 및 암을 비롯한 다양한 원인에 의한 급성 및 만성 동통에 유용하다. 아세트아미노펜은 소염 활성이 결여되어 있으므로 NSAID가 염증 관련 동통에 처방된다. 오피오이드도 또한 소염 활성이 결여되어 있다. 모든 NSAID는 효소 시클로옥시게나제(COX)를 억제하여 프로스타글란틴 합성을 억제하고 염증성 동통 반응을 감소시킨다. 적어도 2 가지의 COX 이소형, 즉 COX-1 및 COX-2가 존재한다. 통상적인 비-선택적인 COX 억제제로는 이부프로펜 및 나프록센이 있다. 혈소판, GI 관, 신장 및 대부분의 다른 인간 조직에서 발견되는 COX-1의 억제는 위장 출혈과 같은 부작용과 관련이 있을 것으로 생각된다. 셀레콕시브, 발레콕시브 및 로페콕시브와 같은 선택적인 COX-2 NSAID의 개발은 장 및 신장에서 감소된 부작용 프로파일을 갖는 비-선택적인 NSAID의 이점을 나타낸다. 그러나, 현재 증거는 특정한 선택적인 COX-2 억제제를 장기간 사용하는 것이 졸중 발생의 위험을 증가시킬 수 있음을 시사한다.

[0019] 미국 동통 협회에서는 오피오이드 진통제의 사용을 반복되는 동통 평가를 포함하는 동통-유도된 병력 및 신체 상태에 기초하여 개시하도록 제안하고 있다. 오피에이트 사용과 관련된 광범위한 부작용 프로파일 때문에, 요법은 진단, 학제간 통합된 동통 치료 및 적절한 진행성 환자 모니터링을 포함해야 한다. 비-오피오이드에 단독으로 반응하지 않는 급성통 및 암 관련 동통을 관리하기 위해 비-오피오이드 이외에 오피오이드도 사용할 것을 제안하고 있다. 오피오이드 진통제는 중추 및 말초 신경계에서 μ 및 κ 유형의 특정 수용체에 대한 효능제로 작용한다. 오피오이드 및 그의 제제, 또는 이들의 투여 방식에 따라 오피오이드의 작용은 보다 단축되거나 연장된 기간 동안 지속될 수 있다. 모든 오피오이드 진통제는 호흡 저하, 간부전증, 중독증 및 의존증을 유발한 위험이 있으며, 이에 따라 이들은 장기 또는 꾸준한 동통 관리에 이상적이지 않다.

[0020] 다수의 다른 약물 군은 오피오이드 또는 NSAID의 효과를 향상시키거나, 특정 상황에서 독립적인 진통제 활성을 나타내거나, 또는 진통제의 부작용을 방해할 수 있다. 약물이 어떠한 작용을 하는지에 관계없이, 이들은 "보조진통제"로 통칭된다. 트리시클릭 항우울제, 항간질 약물, 국부 마취제, 글루코코르티코이드, 근골격이완제, 항-경련제, 항히스타민, 벤조디아제핀, 카페인, 국소 제제 (예를 들면, 캡사이신), 덱스트로암페타민 및 페노타이진은 모두 보조 요법으로 임상 시험에 사용되거나, 또는 개별적으로 동통 치료에 사용된다. 항간질 약물은 특히 동통 증상의 치료에 있어 어느 정도 성공적이었다. 예를 들면, 확인되지 않은 치료 표적을 갖는 가바펜틴이 신경병증성 동통에 처방된다. 다른 임상 시험은 중추 신경병증성 동통이 이온 채널 차단제, 예컨대 칼슘, 나트륨 및/또는 NMDA (N-메틸-D-아스파르테이트) 채널의 차단제에 반응할 수 있음을 확인하기 위해 시도되고 있다. 최근에 신경병증성 동통의 치료를 위한 저친화성 NMDA 채널 차단제가 개발되었다. 문헌은 신경병증성 동통의 치료에 있어 NMDA 길항제의 용도를 지지하는 실질적인 전임상 전기생리학적 근거를 제공한다. 이러한 제제는

또한 오피오이드 무통각증에 대한 허용성이 특히 암 환자에서 나타난 후에 동통을 제어하는데 사용될 수 있다.

[0021] NSAID 및 오피오이드와 같은 전신 진통제는 국부 진통제/마취제로서만 유용한 치료제와 구별된다. 리도카인 및 자일로카인과 같이 잘 알려진 국부 진통제는 전신 투여되었을 때 치명적일 수 있는 비-선택적인 이온 채널 차단제이다. 비-선택적인 나트륨 채널 차단제에 대한 자세한 설명은 문헌 [Madge, D. et al., J. Med. Chem (2001), 44(2):115-37]에서 찾아볼 수 있다.

[0022] 카르밤아제핀, 아미트립틸린, 라모트리진 및 릴루졸과 같이 경련억제제 또는 항우울제로 사용하기 위한 여러 나트륨 채널 조절제가 알려져 있으며, 이들은 모두 뇌 테트라도톡신-민감성(TTX-S) 나트륨 채널을 표적으로 한다. 이러한 TTX-S 제제는 우선적으로 뇌의 TTX-S에서의 작용에 의한, 현기증, 운동실조 및 졸음을 비롯한 투여량-제한적 부작용을 나타낸다.

[0023] 동통에서의 나트륨 채널의 역할

[0024] 나트륨 채널은, 전압-개폐성 나트륨 채널이 비정상적인 뉴론 활성 및 신경병증성 또는 병리학적 동통의 발생에 관여한다는 오랜 기간 인지되어 온 역할을 비롯하여 정상적 및 병리학적 상태를 유지하는데 다양한 역할을 수행한다 ([Chung, J M. et al., 상기 문헌]). 외상 또는 질환에 수반되는 말초 신경에 대한 손상은 나트륨 채널 활성을 변화시키고, 구심성 신경으로부터의 이소성 유출을 비롯한 비정상적인 구심성 신경 활성 및 감작화된 무손상 통각수용체의 자발적 활성을 발생시킬 수 있다. 이러한 변화는 정상적으로는 해롭지 않은 자극에 대한 장기-지속성 비정상적 과민증, 또는 이질통을 생성시킬 수 있다. 신경병증성 동통의 예로는 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 당뇨병성 신경병증, 만성 요통, 환지통, 및 암 및 화학요법으로부터 생성된 동통, 만성 골반 동통, 복합 부위 동통 증후군 및 관련 신경통이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0025] 단기 1차 치료에 가바펜틴, 및 보다 최근에는 프레가발린과 같은 의약을 사용하여 신경병증성 동통 징후를 어느 정도 성공적으로 치료하였다. 그러나, 신경병증성 동통에 대한 약물요법은 NSAID 및 오피에이트와 같이 통상적으로 사용되는 동통 감소 약물에 거의 반응하지 않는 경우에만 제한적으로 성공한다. 그 결과, 신규한 치료 방식에 대한 조사가 여전히 요망되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

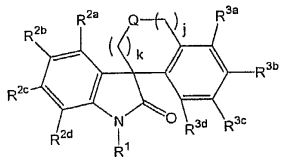
[0026] 임상에서 최소의 부작용을 나타내는 매우 효과적인 나트륨 채널 차단제가 여전히 제한된 수로 존재한다. 또한, 신경병증성 동통 및 다른 나트륨 채널 관련 병리학적 상태를 부작용없이 효과적으로 치료하고자 하는 달성되지 못한 의학적 요구가 존재한다. 이에, 본 발명은 이들 임상적 요구사항을 만족시키기 위한 화합물, 그의 사용 방법, 및 이들 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명은 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상, 예컨대 동통의 치료 및/또는 예방에 유용한 스피로-옥스인돌 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 중추신경 증상, 예컨대 간질, 불안증, 우울증 및 양극성 질환; 심혈관 증상, 예컨대 부정맥, 심방세동 및 심실세동; 신경근육 증상, 예컨대 하지 불안 증후군, 특발성 떨림증(tremour) 및 근육 마비 또는 파상풍; 졸중, 녹내장, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증, 예컨대 홍반근육통 및 가족성 직장통 증후군 등을 비롯한 다른 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상의 치료에 유용하다.

[0028] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0029] <화학식 I>

[0030] 

[0031] 상기 식에서,

[0032] j 및 k는 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0033] Q는 $-C(R^{1a})H-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_m-$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-CF_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^5)-$ 또는 $-N(R^5)C(O)-$이고;

[0034] R^{1a}는 수소 또는 $-OR^5$이고;

[0035] R^1은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이거나, 또는

[0036] R^1은 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이거나

[0037] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0038] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이거나, 또는

[0039] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0040] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0041] R^1은 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이거나, 또는

[0042] R^1은 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이거나

[0043] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0044] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0045] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0046] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0047] R^1은 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0048] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알

킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0049] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0050] R^{2a} 및 R^{2b}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0051] R^{2b} 및 R^{2c}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0052] R^{2c} 및 R^{2d}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}는 상기 정의된 바와 같고;

[0053] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0054] R^{3a} 및 R^{3b}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0055] R^{3b} 및 R^{3c}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0056] R^{3c} 및 R^{3d}는 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}는 상기 정의된 바와 같고;

[0057] R^4 및 R^5는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0058] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0059] R^8은 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0060] R^9는 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이다.

[0061] 다른 측면에서, 본 발명은 치료상 유효량의 상기 열거된 본 발명의 화합물을 동통의 치료가 필요한 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물, 바람직하게는 인간에서 동통을 치료하는 방법을 제공한다.

[0062] 다른 측면에서, 본 발명은 $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ 또는 $Na_v1.9$ 중 하나 이상의 활성화 또는 과다활성이 질환 상태와 관련이 있는 질환, 증상 또는 장애를 치료하거나 또는 이들의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 광범위한 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상, 예를 들면 HIV 관련 동통, HIV 처치-유도된 신경병증, 삼차신경통, 대상포진후 신경통, 유디니아(eudynia), 열 민감성, 사르코이드증, 과민성 장 증후군, 크론병, 다발성 경화증(MS) 관련 동통, 근위축성 측삭경화증(ALS), 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 아테롬성 동맥경화증, 발작성 근긴장이상증, 근무력증 증후군, 근긴장증, 악성 이상고열, 낭성 섬유증, 가성알도스테론증, 횡문근융해증, 갑상선기능저하증, 양극성 우울증, 불안증, 정신분열증, 나트륨 채널 독소 관련 병증, 가족성 홍반통, 원발성 홍반통, 가족성 직장통, 암, 간질, 부분적 및 일반적 긴장성 발작, 하지 불안 증후군, 부정맥, 섬유조직염; 졸중, 녹내장 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 증상 하에서의 신경보호; 빈맥, 심방세동 및 심실세동을 치료하는 방법을 제공한다.

[0063] 다른 측면에서, 본 발명은 치료상 유효량의 상기 열거된 본 발명의 화합물을 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 유동의 억제에 의한 광범위한 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상의 치료를 필요로 하는 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물, 바람직하게는 인간에서 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 유동의 억제에 의해 광범위한 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0064] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 열거된 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체 중에, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간에게 투여되었을 때 동통 관련 질환 또는 증상을 치료하기에 유효한 양으로 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0065] 다른 측면에서, 본 발명은 기존의 약물 요법 또는 앞으로 개발될 약물 요법의 효능을 증가시키거나 또는 허용된 요법과 관련된 부작용을 감소시키기 위해 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 하나 이상의 다른 허용된 요법과 함께 사용되거나 또는 이들의 임의의 조합으로 사용되는 제약 요법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 열거된 징후에 대해 확립되어 있거나 또는 앞으로 개발될 요법과 본 발명의 화합물을 조합한 제약 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 정의

[0067] 본원에 명명된 특정 화합물 기는 명시된 화합물 기에서 발견되는 탄소 원자의 전체 개수를 나타내는 약칭을 그 앞에 기재한다. 예를 들어, C_7-C_{12}알킬은 총 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의되는 바와 같은 알킬기를 기재한 것이고, C_4-C_{12}시클로알킬알킬은 총 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의되는 바와 같은 시클로알킬알킬기를 기재한 것이다. 약칭에서의 전체 탄소수는 기재된 기의 치환기에 존재할 수 있는 탄소는 포함하지 않는다. 예를 들면, 하기 용어들은 지시된 의미를 갖는다.

[0068] "C_1-C_{10}알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다. C_1-C_{10}알킬 라디칼은 알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0069] "C_2-C_{12}알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 알키닐 라디칼을 나타낸다.

C_2-C_{12}알키닐 라디칼은 알케닐기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0070] "C_1-C_{12}알콕시"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 알콕시 라디칼을 나타낸다. C_1-C_{12}알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0071] "C_2-C_{12}알콕시알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 알콕시알킬 라디칼을 나타낸다. C_2-C_{12}알콕시알킬 라디칼의 알킬 부분은 각각 알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0072] "C_7-C_{12}아르알킬"은 7 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 아르알킬기를 나타낸다. C_7-C_{12}아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. C_7-C_{12}아르알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0073] "C_7-C_{12}아르알케닐"은 7 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 하기 정의되는 바와 같은 아르알케닐기를 나타낸다. C_7-C_{12}아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 하기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. C_7-C_{12}아르알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0074] "C_3-C_{12}시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의되는 바와 같은 시클로알킬 라디칼을 나타낸다. C_3-C_{12}시클로알킬 라디칼은 시클로알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0075] "C_4-C_{12}시클로알킬알킬"은 4 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 하기 정의되는 바와 같은 시클로알킬알킬 라디칼을 나타낸다. C_4-C_{12}시클로알킬알킬 라디칼은 시클로알킬알킬기에 대해 하기 정의되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0076] 상기 용어들 이외에도, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 하기 용어들은 달리 특정되지 않는 한 지시된 의미를 갖는다.

[0077] "아미노"은 $-NH_2$ 라디칼을 나타낸다.

[0078] "시아노"는 -CN 라디칼을 나타낸다.

[0079] "히드록실"은 -OH 라디칼을 나타낸다.

[0080] "이미노"는 =NH 치환기를 나타낸다.

[0081] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 나타낸다.

[0082] "옥소"는 =O 치환기를 나타낸다.

[0083] "티옥소"는 =S 치환기를 나타낸다.

[0084] "트리플루오로메틸"은 $-CF_3$ 라디칼을 나타낸다.

[0085] "알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화기를 함유하지 않고, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼을 나타내며, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로

알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 달리 지시되지 않는 한 비치환됨) 중 어느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0086] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼 기를 나타내며, 예를 들면 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 달리 지시되지 않는 한 비치환됨) 중 어느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0087] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇄"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키고, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 불포화기를 함유하지 않으며, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄를 나타내며, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이 있다. 알킬렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알킬렌 쇄가 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇄 내부의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 쇄는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 달리 지시되지 않는 한 비치환됨) 중 어느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0088] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇄"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키고, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄를 나타내며, 예를 들면 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이 있다. 알케닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알케닐렌 쇄가 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇄 내부의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐렌 쇄는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 달리 지시되지 않는 한 비치환됨) 중 어

느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0089] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇄"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결시키고, 탄소 및 수소로만 이루어지고, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄를 나타내며, 예를 들면 프로피닐렌, n-부티닐렌 등이 있다. 알키닐렌 쇄는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알키닐렌 쇄가 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇄 내부의 하나의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통과할 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐렌 쇄는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (하나 이상의 할로기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 달리 지시되지 않는 한 비치환됨) 중 어느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0090] "알키닐"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하고, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼 기를 나타내며, 예를 들면 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 비치환됨) 중 어느 하나에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0091] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ (식 중, R_a는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 나타낸다. 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0092] "알콕시알킬"은 화학식 $-R_a-O-R_a$ (식 중, R_a는 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 나타낸다. 산소 원자는 알킬 라디칼 내부의 임의의 탄소에 결합될 수 있다. 알콕시알킬 라디칼의 알킬 부분은 각각 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0093] "아릴"은 수소 및 탄소로만 이루어지고, 6 내지 18개의 탄소 원자를 함유하며, 부분적으로 포화될 수 있는 방향족 모노시클릭 또는 다중시클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 아릴기로는 플루오레닐, 페닐 및 나프틸 기 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-" (예컨대, "아르알킬"에서의 "아르-")는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴,

아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{15}는 각각 독립적으로 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 비치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0094] "아르알킬"은 화학식 $-R_aR_b$ (식 중, R_a는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼임)의 라디칼을 나타내고, 예를 들면 벤질, 디페닐메틸 등이 있다. 아릴 라디칼(들)은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0095] "아릴옥시"는 화학식 $-OR_b$ (식 중, R_b는 상기 정의된 바와 같은 아릴기임)의 라디칼을 나타낸다. 아릴옥시 라디칼의 아릴 부분은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0096] "아르알케닐"은 화학식 $-R_cR_b$ (식 중, R_c는 상기 정의된 바와 같은 알케닐 라디칼이고, R_b는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼임)의 라디칼을 나타내며, 이는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0097] "아르알킬옥시"는 화학식 $-OR_b$ (식 중, R_b는 상기 정의된 바와 같은 아르알킬기임)의 라디칼을 나타낸다. 아르알킬옥시 라디칼의 아르알킬 부분은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0098] "시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 포화 또는 불포화되며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 안정한 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 모노시클릭 라디칼로는 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 있다. 폴리시클릭 라디칼로는 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등이 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 니트로, 옥소, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{15}는 각각 독립적으로 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고; R^{16}은 각각 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 비치환됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 시클로알킬 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0099] "시클로알킬알킬"은 화학식 $-R_aR_d$ (식 중, R_a는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_d는 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 라디칼임)의 라디칼을 나타낸다. 알킬 라디칼 및 시클로알킬 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0100] "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 나타낸다.

[0101] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타내며, 예를 들면 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1-브로모메틸-2-브로모에틸 등이 있다. 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0102] "헤테로시클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3-원 내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 나타낸다. 본 명세서에서 달리 구

체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있으며; 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예로는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{15}는 각각 독립적으로 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고; R^{16}은 각각 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 비치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0103] "헤테로시클릴알킬"은 화학식 $-R_aR_e$ (식 중, R_a는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_e는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼이며, 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릴이라면 이 헤테로시클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착될 수 있음)의 라디칼을 나타낸다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0104] "헤테로아릴"은 1 내지 17개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자로 이루어진 5-원 내지 18-원 방향족 고리 라디칼을 나타낸다. 본 발명의 목적에 있어서, 헤테로아릴 라디칼은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 이들의 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프틸, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐 (즉, 티에닐)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 옥소, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (식 중, t는 1 또는 2임), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (식 중, t는 0 내지 2임) 및 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (식 중, t는 1 또는 2임) (여기서, R^{14}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알

킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; R^{15}는 각각 독립적으로 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇄이고; R^{16}은 각각 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이 때 상기 치환기들은 각각 비치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0105] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_aR_f$ (식 중, R_a는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, R_f는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼임)의 라디칼을 나타낸다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0106] "헤테로아릴알케닐"은 화학식 $-R_bR_f$ (식 중, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알케닐 라디칼이고, R_f는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼임)의 라디칼을 나타낸다. 헤테로아릴알케닐 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알케닐 라디칼의 알케닐 부분은 알케닐기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0107] "트리할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 3개의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타내며, 예를 들면 트리플루오로메틸이 있다. 트리할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0108] "트리할로알콕시"는 화학식 $-OR_g$ (식 중, R_g는 상기 정의된 바와 같은 트리할로알킬기임)의 라디칼을 나타낸다. 트리할로알콕시기의 트리할로알킬 부분은 트리할로알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0109] "무통각증"은 정상적으로는 통증을 유발하는 자극에 대한 반응에서 통증이 유발되지 않는 증상을 나타낸다.

[0110] "이질통"은 정상적으로는 해롭지 않은 감각, 예컨대 압박감 또는 가벼운 접촉에 의해 극도의 통증을 지각하는 증상을 나타낸다.

[0111] "전구약물"은 생리적 조건하에 또는 가용매분해에 의해 생물학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 제약상 허용되는 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 나타낸다. 전구약물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 불활성일 수 있으나, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물로 전환된다. 전형적으로, 전구약물은 생체내에서 (예를 들면, 혈액 중에서의 가수분해에 의해) 빠르게 변형되어 본 발명의 모 화합물을 생성한다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 친화성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물에 대한 논의는 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (이들 두 문헌은 상기 거명을 통해 모두 본원에 참고로 포함됨)에 제공되어 있다.

[0112] 용어 "전구약물"은 또한 포유동물 대상체에게 투여되었을 때 생체내에서 본 발명의 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물에 존재하는 관능기를 통상적인 조작법으로 또는 생체내에서 본 발명의 모 화합물로 절단되도록 변형시켜 제조할 수 있다. 전구약물은 히드록시기, 아미노기 또는 머캅토기가 본 발명의 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되었을 때 절단되어 각각 유리 히드록시기, 유리 아미노기 또는 유리 머캅토기를 형성하는 임의의 기에 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예로는 본 발명의 화합물 등에 존재하는 아민 관능기의 알콜 또는 아미드 유도체의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0113] 본원에 개시된 본 발명은 또한 동위원소-표지된 (하나 이상의 원자가 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 치환됨) 모든 제약상 허용되는 화학식 I의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 개시된 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I가 있다. 이들 방사성 동위원소-표지된 화합물은, 예를 들면 나트륨 채널 상의 작용 부위 또는 방식을 특성화하거나 또는 나트륨 채널 상의 약리학상 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화하여 화합물의 효능을 결정 또는 측정하는 것을 돕는데

유용할 수 있다. 특정 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 특히, 방사성 동위원소 3중수소 (즉, ^{3}H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C)는 이들의 혼입 용이성 및 편리한 검출 수단의 측면에서 본 발명의 목적에 유용하다.

[0114] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 보다 향상된 대사 안정성, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량의 결과로 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0115] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로의 치환은 기질 수용체 수용 능력을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 제조되거나, 또는 기존에 사용되던 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하는 하기 나열된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0116] 본원에 개시된 본 발명은 또한 개시된 화합물의 생체내 대사산물을 포함하는 것을 의미한다. 이러한 생성물은, 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등 (주로 효소 방법에 의함)으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사산물이 생성되기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 방사성 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 검출가능한 투여량으로 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 인간에게 투여하고, 충분한 시간 동안 대사가 일어나도록 한 후에 그의 전환 생성물을 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 단리하는 과정에 의해 확인된다.

[0117] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조물"은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리하여 효과적인 치료제로 제제화하는 과정을 견디기에 충분한 강도를 갖는 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0118] "포유동물"은 인간, 및 실험용 동물 및 애완용 동물과 같은 가축 동물 (예를 들면, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼) 및 야생 동물과 같은 비-가축 동물 등을 포함한다.

[0119] "임의의" 또는 "임의로"는 이후에 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수도 있음을 의미하고, 이러한 기재는 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않은 경우를 포함한다. 예를 들어 "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수도 있음을 의미하고, 이러한 기재는 치환된 아릴 라디칼 및 치환되지 않은 아릴 라디칼을 모두 포함한다.

[0120] "제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국 식품 의약품 안전청에 의해 인간 또는 가축에게 사용하는 것이 허용가능한 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제 등을 포함한다.

[0121] "제약상 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염을 모두 포함한다.

[0122] "제약상 허용되는 산 부가염"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 해롭지 않으며, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프론산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클라민산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 1-히드록시-2-나프톤산, 니코틴산, 올레산, 오로틴산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 형성된, 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 나타낸다.

[0123] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 해롭지 않으며, 유리 산의 생물학적 효능 및 특성을 보유하는 염을 나타낸다. 이들 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조한다. 무기 염기로부터 유래된 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 자연 발생적 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디

시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 벤에타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0124] 종종 결정화는 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자와 용매의 하나 이상의 분자를 포함하는 응집물을 나타낸다. 용매는 물일 수도 있고, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수도 있다. 별법으로, 용매는 유기 용매일 수도 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 비롯한 수화물 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 순수한 용매화물일 수도 있고, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 외래 물만 보유할 수 있거나, 물과 일부 외래 용매의 혼합물일 수도 있다.

[0125] "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들면 인간에게 생물학적 활성 화합물을 전달하기 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 본 발명의 화합물과 매질로 이루어진 제제를 나타낸다. 이와 같은 매질은 모든 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0126] "치료상 유효량"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되었을 때 포유동물, 바람직하게는 인간에서 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상을 하기 정의되는 바와 같이 효과적으로 치료하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 나타낸다. "치료상 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 증상 및 그의 중증도, 투여 방법, 및 치료하는 포유동물의 연령에 따라 달라질 것이나, 당업자의 통상의 지식 및 본 발명의 개시내용을 참조하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0127] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심있는 질환 또는 증상을 앓고 있는 포유동물, 바람직하게는 인간에서 관심있는 질환 또는 증상을 치료하는 것을 포함하며,

[0128] (i) 포유동물이 질환을 앓고 있는 것으로 아직 진단되지 않았으나 특히 증상에 걸리기 쉬울 때 이러한 포유동물에서 발생하는 질환 또는 증상을 예방하는 것;

[0129] (ii) 질환 또는 증상을 억제하는 것, 즉 그의 발생을 저지하는 것;

[0130] (iii) 질환 또는 증상을 완화시키는 것, 즉 질환 또는 증상의 퇴화를 유발하는 것; 또는

[0131] (iv) 질환 또는 증상으로부터 생성된 징후를 완화시키는 것, 즉 앓고 있는 질환 또는 증상에 국한되지 않고 통증을 완화시키는 것을 포함한다.

[0132] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "증상"은 혼용될 수 있거나, 또는 특정 병 또는 증상이 공지된 원인 인자를 갖지 않을 수 있다는 점에서 상이할 수도 있으며 (그 결과, 병인학이 아직 밝혀지지 않음), 이에 따라 아직 질환으로는 인정되지 않고 해로운 증상 또는 증후군으로만 인정되고, 보다 많거나 적은 일련의 특정 징후들이 임상의에 의해 확인되고 있다.

[0133] 본 발명의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 절대 입체화학의 측면에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수도 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화와 같은 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수도 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피를 이용하는 라세미체 (또는, 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 특정되지 않는 한 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함한다. 이와 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 포함된다.

[0134] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어지지만 서로 교환될 수 없는 상이한 3-차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하고, 분자들이 서로 중첩될 수 없는 거울 상을 갖는 2 가지 입체이성질체를 나타내는 "거울상이성질체"를 포함한다.

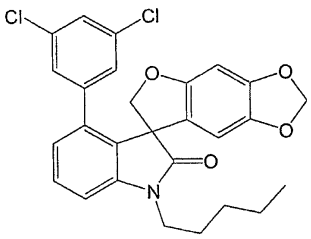
[0135] "호변이성질체"는 양성자가 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 다른 원자로 이동한 것을 나타낸다. 본 발명

은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0136] 또한, 본 발명의 범위에는 화학식 I의 중간체 화합물, 및 상기 언급된 종의 화합물 및 이들의 결정상의 모든 다형체가 포함된다.

[0137] 본원에 사용된 화합물 명명 프로토콜 및 구조 다이아그램은 ACD/네임 버전(ACD/Name Version) 9.07 소프트웨어 프로그램을 이용하는 I.U.P.A.C. 명명 시스템의 변형된 형태이며, 여기서 본 발명의 화합물은 본원에서 중앙 코어 구조 (즉, 2-옥스인돌 구조)의 유도체로 명명된다. 본원에 사용된 복잡한 화합물 명칭의 경우에 치환기는 이들이 부착된 기의 앞에 그의 명칭을 붙인다. 예를 들면, 시클로프로필에틸은 시클로프로필 치환기를 갖는 에틸 주쇄를 포함한다. 화학 구조 다이아그램에서, 원자가를 채우기에 충분한 수소 원자에 결합되는 것으로 추측되는 동일한 탄소 원자를 제외한 모든 결합이 확인된다.

[0138] 따라서, 예를 들어 j가 0이고, k가 1이고, Q가 -O-이고, R^1이 펜틸이고, R^{2a}가 3,5-디클로로페닐이고, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고, R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고, R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하는 화학식 I의 화합물, 즉 하기 화학식의 화합물은 본원에서 4'-(3,5-디클로로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온으로 명명된다.



[0139]

[0140] 본 발명의 실시양태

[0141] 상기 발명의 요약 부분에 열거된 본 발명의 다양한 측면 중에서 특정 실시양태가 바람직하다.

[0142] 본 발명의 한 실시양태는

[0143] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0144] Q가 -O-이고;

[0145] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0146] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0147] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-$

$C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0148] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0149] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0150] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0151] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0152] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0153] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0154] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0155] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0156] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0157] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0158] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0159] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0160] 본 발명의 다른 실시양태는

[0161] j가 0이고, k가 1이고;

[0162] Q가 -O-이고;

[0163] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0164] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로 또는 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0165] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0166] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같고;

[0167] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0168] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0169] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0170] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0171] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0172] 본 발명의 다른 실시양태는

[0173] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0174] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로 또는 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0175] R^{3a} 및 R^{3d}가 둘 모두 수소이고;

[0176] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0177] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0178] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0179] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형

알키닐렌 쇄이고;

[0180] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0181] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0182] 본 발명의 다른 실시양태는

[0183] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0184] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로 또는 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0185] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0186] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0187] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0188] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0189] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0190] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0191] 본 발명의 다른 실시양태는

[0192] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0193] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로 또는 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0194] R^{3a} 및 R^{3d}가 둘 모두 수소이고;

[0195] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 고리 또는 임의로 치환된 융합된 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0196] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0197] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께

헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0198] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0199] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0200] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0201] 본 발명의 다른 실시양태는

[0202] R^1이 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0203] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0204] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하는 것인

[0205] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0206] 본 발명의 다른 실시양태는

[0207] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0208] Q가 -O-이고;

[0209] R^1이 수소, 알킬, $-R^8-C(O)OR^5$ 또는 $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$이고;

[0210] R^{2a}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0211] (이 때, R^{2a}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨),

[0212] R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0213] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0214] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같고;

[0215] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0216] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0217] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0218] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0219] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0220] 본 발명의 다른 실시양태는

[0221] j가 0이고 k가 1이거나, 또는 j가 1이고 k가 0이고;

[0222] Q가 -O-이고;

[0223] R^1이 수소 또는 알킬이고;

[0224] R^{2a}가 알킬, 할로알케닐, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$ 및 $-R^8-N(R^4)R^5$로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0225] (이 때, R^{2a}에서의 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨),

[0226] R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0227] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0228] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리 또는 임의로 치환된 융합된 테트라히드로푸라닐 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같고;

[0229] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0230] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0231] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0232] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0233] 본 발명의 다른 실시양태는

[0234] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0235] Q가 -O-이고;

[0236] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이고

[0237] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0238] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이거나, 또는

[0239] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0240] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0241] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0242] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0243] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0244] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0245] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0246] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0247] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아

릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0248] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0249] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0250] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0251] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0252] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0253] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0254] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0255] 본 발명의 다른 실시양태는

[0256] j가 0이고, k가 1이고;

[0257] Q가 -O-이고;

[0258] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이고

[0259] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0260] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이거나, 또는

[0261] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0262] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0263] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0264] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0265] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0266] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0267] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0268] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0269] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0270] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0271] 본 발명의 다른 실시양태는

[0272] j가 0이고, k가 1이고;

[0273] Q가 -O-이고;

[0274] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이고

[0275] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0276] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-N(R^4)R^5$이거나, 또는

[0277] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0278] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0279] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0280] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0281] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0282] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0283] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0284] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0285] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0286] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0287] 본 발명의 다른 실시양태는

[0288] j가 0이고, k가 1이고;

[0289] Q가 -O-이고;

[0290] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이고

[0291] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0292] R^7은 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이고,

[0293] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0294] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0295] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0296] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0297] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0298] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0299] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0300] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0301] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0302] 본 발명의 다른 실시양태는

[0303] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0304] Q가 -O-이고;

[0305] R^1이 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0306] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0307] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0308] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴

로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0309] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0310] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0311] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(N=C(R^{4})R^{5})N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0312] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0313] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0314] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0315] R^{4} 및 R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0316] R^{4} 및 R^{5}가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^{4} 및 R^{5}가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0317] R^{8}이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0318] R^{9}가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0319] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0320] 본 발명의 다른 실시양태는

[0321] j가 0이고, k가 1이고;

[0322] Q가 -O-이고;

[0323] R^{1}이 $-R^{8}-OR^{5}$, $-C(O)OR^{5}$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0324] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0325] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알

킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0326] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0327] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0328] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0329] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0330] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0331] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0332] 본 발명의 다른 실시양태는

[0333] j가 0이고, k가 1이고;

[0334] Q가 -O-이고;

[0335] R^1이 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0336] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0337] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 할로 및 $-R^8-OR^5$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0338] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 디옥솔릴, 테트라히드로푸라닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0339] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0340] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0341] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0342] 본 발명의 다른 실시양태는

[0343] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0344] Q가 -O-이고;

[0345] R^1이 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이고

[0346] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0347] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0348] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0349] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0350] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0351] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0352] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0353] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0354] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0355] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-$

$S(O)_mN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0356] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0357] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0358] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0359] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0360] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0361] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0362] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0363] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0364] 본 발명의 다른 실시양태는

[0365] j가 0이고, k가 1이고;

[0366] Q가 -O-이고;

[0367] R^1이 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이고

[0368] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0369] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0370] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0371] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0372] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0373] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0374] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0375] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0376] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0377] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0378] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0379] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0380] 본 발명의 다른 실시양태는

[0381] j가 0이고, k가 1이고;

[0382] Q가 -O-이고;

[0383] R^1이 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$이고

[0384] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0385] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0386] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0387] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0388] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0389] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0390] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0391] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0392] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0393] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0394] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0395] 본 발명의 다른 실시양태는

[0396] j가 0이고, k가 1이고;

[0397] Q가 -O-이고;

[0398] R^1이 $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$이고

[0399] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0400] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0401] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0402] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0403] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0404] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0405] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0406] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0407] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0408] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0409] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0410] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0411] 본 발명의 다른 실시양태는

[0412] j가 0이고, k가 1이고;

[0413] Q가 -O-이고;

[0414] R^1이 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이고

[0415] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0416] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0417] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-$

OR^5, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0418] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0419] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0420] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0421] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0422] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0423] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0424] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0425] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0426] 본 발명의 다른 실시양태는

[0427] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0428] Q가 -O-이고;

[0429] R^1이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0430] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_mR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0431] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0432] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0433] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0434] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0435] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(N=C(R^{4})R^{5})N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0436] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0437] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0438] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0439] R^{4} 및 R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0440] R^{4} 및 R^{5}가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^{4} 및 R^{5}가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0441] R^{8}이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0442] R^{9}가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0443] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0444] 본 발명의 다른 실시양태는

[0445] j가 0이고, k가 1이고;

[0446] Q가 -O-이고;

[0447] R^{1}이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-R^{8}-S(O)_mR^{4}$

(식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^{8}$-CN 및 $-R^{8}-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0448] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로, 알킬 또는 $-R^{8}-OR^{5}$로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0449] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 할로, 알킬 또는 $-R^{8}-OR^{5}$로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0450] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0451] R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0452] R^{8}이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0453] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0454] 본 발명의 다른 실시양태는

[0455] j가 0이고, k가 1이고;

[0456] Q가 -O-이고;

[0457] R^{1}이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-R^{8}-S(O)_mR^{4}$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^{8}$-CN 및 $-R^{8}-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0458] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 할로, 알킬 또는 $-R^{8}-OR^{5}$로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0459] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 할로, 알킬 또는 $-R^{8}-OR^{5}$로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0460] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 디옥솔릴 또는 테트라히드로푸라닐로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0461] R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0462] R^{8}이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0463] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0464] 본 발명의 다른 실시양태는

[0465] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0466] Q가 -O-이고;

[0467] R^{1}이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-R^{8}-S(O)_mR^{4}$

(식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8$-CN 및 $-R^8$-NO_2로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0468] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8$-CN, $-R^8$-NO_2, $-R^8$-OR^5, $-R^8$-$N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8$-$C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8$-$C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8$-$C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8$-$S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고

[0469] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8$-CN, $-R^8$-NO_2, $-R^8$-OR^5, $-R^8$-$N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8$-$S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8$-$C(O)R^4$, $-R^8$-$C(O)OR^4$, $-R^8$-$C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0470] R^{3a} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8$-CN, $-R^8$-NO_2, $-R^8$-OR^5, $-R^8$-$N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8$-$C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8$-$C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8$-$C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8$-$S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0471] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 디옥솔릴 또는 테트라히드로푸라닐로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같고;

[0472] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0473] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0474] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0475] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0476] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0477] 본 발명의 다른 실시양태는

[0478] j 및 k 중 적어도 하나가 1이고, 나머지가 0 또는 1이고;

[0479] Q가 -O-이고;

[0480] R^1이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0481] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고

[0482] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음);

[0483] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0484] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0485] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0486] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0487] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0488] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0489] 본 발명의 다른 실시양태는

[0490] j가 0이고, k가 1이고;

[0491] Q가 -O-이고;

[0492] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0493] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0494] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고;

[0495] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0496] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0497] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0498] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0499] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0500] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0501] 본 발명의 다른 실시양태는

[0502] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0503] Q가 $-C(R^{1a})H-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)O-$ 또는 $-N(R^5)C(O)-$이고;

[0504] R^{1a}가 수소 또는 $-OR^5$이고;

[0505] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이거나, 또는

[0506] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이거나

[0507] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0508] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이거나, 또는

[0509] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0510] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시

클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0511] R^1이 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이거나, 또는

[0512] R^1이 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이거나

[0513] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0514] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0515] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0516] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0517] R^1이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0518] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0519] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0520] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0521] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴

로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0522] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0523] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(N=C(R^{4})R^{5})N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0524] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0525] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}는 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0526] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0527] R^{4} 및 R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0528] R^{4} 및 R^{5}가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^{4} 및 R^{5}가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0529] R^{8}이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0530] R^{9}가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0531] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0532] 본 발명의 다른 실시양태는

[0533] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0534] Q가 $-C(R^{1a})H-$이고;

[0535] R^{1a}가 수소 또는 $-OR^{5}$이고;

[0536] R^{1}이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^{8}-C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{5}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_2-R^{5}$, $-R^{9}-S(O)_m-R^{5}$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-CN$, $-R^{9}-P(O)(OR^{5})_2$ 또는 $-R^{9}-O-R^{9}-OR^{5}$이고;

[0537] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알

킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0538] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ 및 $-N(R^5)S(O)_nR^4$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0539] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0540] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0541] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0542] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 및 $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0543] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0544] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0545] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0546] R^4 및 R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

[0547] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0548] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0549] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0550] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0551] 본 발명의 다른 실시양태는

[0552] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0553] Q가 $-C(R^{1a})H-$이고;

[0554] R^{1a}가 수소 또는 $-OR^5$이고;

[0555] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0556] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0557] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0558] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0559] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0560] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0561] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0562] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0563] 본 발명의 다른 실시양태는

[0564] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0565] Q가 $-C(R^{1a})H-$이고;

[0566] R^{1a}가 수소 또는 $-OR^5$이고;

[0567] R^1이 펜틸이고;

[0568] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0569] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0570] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0571] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬,

헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인

[0572] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0573] 본 발명의 다른 실시양태는

[0574] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0575] Q가 -C(O)-, $-CF_2-$, -C(O)O- 또는 $-N(R^5)C(O)-$이고;

[0576] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이거나, 또는

[0577] R^1이 $-C(O)N(R^6)R^7$에 의해 치환된 아르알킬이거나

[0578] (여기서, R^6은 수소, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고,

[0579] R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬이거나, 또는

[0580] R^6 및 R^7은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고,

[0581] 이 때, R^6 및 R^7에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0582] R^1이 $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, 할로, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아르알킬이거나, 또는

[0583] R^1이 $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ 또는 $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$이거나

[0584] (여기서, R^{10}은 각각 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴이고,

[0585] R^{11}은 각각 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$ 또는 $-R^9-CN$이고,

[0586] R^{12}는 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 $-C(O)R^5$이고,

[0587] 이 때, R^{10} 및 R^{11}에서의 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 니트로, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0588] R^1이 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고 (여기서, 상기 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기는 옥소, 알킬, 할로, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-CN$ 및 $-R^8-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환됨);

[0589] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(=N-CN)N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나

[0590] (이 때, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}에서의 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 기는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$ 및 $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있음), 또는

[0591] R^{2a} 및 R^{2b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2c} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0592] R^{2b} 및 R^{2c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0593] R^{2c} 및 R^{2d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{2a} 및 R^{2b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0594] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}가 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{8}-CN$, $-R^{8}-NO_2$, $-R^{8}-OR^{5}$, $-R^{8}-N(R^{4})R^{5}$, $-N=C(R^{4})R^{5}$, $-S(O)_mR^{4}$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^{8}-C(O)R^{4}$, $-C(S)R^{4}$, $-C(R^{4})_2C(O)R^{5}$, $-R^{8}-C(O)OR^{4}$, $-C(S)OR^{4}$, $-R^{8}-C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(O)R^{4}$, $-N(R^{5})C(S)R^{4}$, $-N(R^{5})C(O)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(S)OR^{4}$, $-N(R^{5})C(O)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(S)N(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})S(O)_nR^{4}$, $-N(R^{5})S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-R^{8}-S(O)_nN(R^{4})R^{5}$, $-N(R^{5})C(=NR^{5})N(R^{4})R^{5}$ 및 $-N(R^{5})C(N=C(R^{4})R^{5})N(R^{4})R^{5}$ (여기서, m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고, n은 각각 독립적으로 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는

[0595] R^{3a} 및 R^{3b}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고, R^{3c} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0596] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3d}가 상기 정의된 바와 같거나, 또는

[0597] R^{3c} 및 R^{3d}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성할 수 있고, R^{3a} 및 R^{3b}가 상기 정의된 바와 같고;

[0598] R^{4} 및 R^{5}가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택

되거나, 또는

[0599] R^4 및 R^5가 각각 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 R^4 및 R^5가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

[0600] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0601] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0602] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0603] 본 발명의 다른 실시양태는

[0604] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0605] Q가 -C(O)-, $-CF_2-$, -C(O)O- 또는 $-N(R^5)C(O)-$이고;

[0606] R^1이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (식 중, m은 0, 1 또는 2임), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$ 또는 $-R^9-O-R^9-OR^5$이고;

[0607] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0608] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0609] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택된 융합된 고리를 형성하고;

[0610] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0611] R^8이 각각 직접 결합, 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄이고;

[0612] R^9가 각각 선형 또는 분지형 알킬렌 쇄, 선형 또는 분지형 알케닐렌 쇄 또는 선형 또는 분지형 알키닐렌 쇄인

[0613] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0614] 본 발명의 다른 실시양태는

[0615] j가 0이고, k가 1 또는 2이고;

[0616] Q가 -C(O)-, $-CF_2-$, -C(O)O- 또는 $-N(R^5)C(O)-$이고;

[0617] R^1이 펜틸이고;

[0618] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} 및 R^{2d}가 각각 수소이고;

[0619] R^{3a} 및 R^{3d}가 각각 수소이고,

[0620] R^{3b} 및 R^{3c}가 이들이 직접 부착되어 있는 탄소 고리 원자와 함께 융합된 디옥솔릴 고리를 형성하고;

[0621] R^5가 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인

[0622] 상기 발명의 요약에 열거된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다.

[0623] 화학식 I의 화합물에 대한 특정 실시양태는 아래 본 발명의 화합물의 제조 부분에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0624] 본 발명의 화합물의 유용성 및 시험

[0625] 본 발명은 화합물, 제약 조성물, 및 나트륨 채널-매개성 질환, 바람직하게는 동통 관련 질환, 중추신경 증상, 예컨대 간질, 불안증, 우울증 및 양극성 질환; 심혈관 증상, 예컨대 부정맥, 심방세동 및 심실세동; 신경근육 증상, 예컨대 하지 불안 증후군 및 근육 마비 또는 파상풍; 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증, 예컨대 홍반근육통 및 가족성 직장통 증후군의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 나트륨 채널 차단제 조절제, 특히 억제제를 투여함으로써 상기 질환을 치료하기 위해 상기 화합물 및 제약 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

[0626] 일반적으로, 본 발명은 하나 이상의 전압-의존성 나트륨 채널의 활성을 조절하는 본 발명의 화합물 또는 상기 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 치료상 유효량으로 이를 필요로 하는 동물, 예컨대 포유동물, 특히 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 나트륨 채널-매개성 질환, 특히 동통 환자를 치료하는 방법 또는 환자에서 나트륨 채널-매개성 질환, 특히 동통이 발병하지 않도록 보호하는 방법을 제공한다.

[0627] 나트륨 채널 이온 유동을 조절, 특히 억제하는데 있어 본 발명의 화합물의 일반적인 유용성은 아래 생물학적 분석 부분에 기재된 분석법을 이용하여 결정할 수 있다. 별법으로, 증상 및 질환의 치료에 있어 상기 화합물의 일반적인 유용성은 화합물의 동통 치료 효능을 입증하기 위한 산업상 표준 동물 모델에서 확립될 수 있다. 감각 시험에 의해 평가될 수 있는 지속적 기간에 걸쳐 재현가능한 감각 결핍 (이질통, 통각과민증 및 자발적 동통)을 유발하는 인간 신경병증성 동통 증상의 동물 모델이 개발되었다. 기계적, 화학적 및 온도 인자에 의해 유도되어 존재하는 이질통 및 통각과민증의 정도를 확립함으로써 인간에서 관찰되는 여러 생리병리학적 증상을 모델링하여 약물요법을 평가할 수 있다.

[0628] 래트의 말초 신경 손상 모델에서, 손상된 신경의 이소 활성은 동통의 행동 징후에 해당한다. 이들 모델에서, 나트륨 채널 차단제 및 국부 마취제 리도카인을 정맥내 적용하면 일반적인 행동 및 운동 기능에 영향을 끼치지 않는 농도에서 이소 활성을 억제하고 촉각 이질통을 회복시킬 수 있다 (문헌 [Mao, J. and Chen, L. L, Pain (2000), 87:7-17]). 이들 래트 모델에 효과적인 투여량은 크기조정 스케일링(Allimetric scaling)으로 인간에서 효능이 있는 것으로 밝혀진 것과 유사한 투여량으로 고쳐진다 (문헌 [Tanelian, D. L. and Brose, W. G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951]). 또한, 피부 패치의 형태로 적용되는 리도덤(Lidoderm; 등록상표) 리도카인은 현재 FDA의 승인을 받은 대상포진후 신경통의 치료제이다 (문헌 [Devers, A. and Glaler, B. S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8]).

[0629] 나트륨 채널 차단제는 동통 이외의 임상적 용도를 갖는다. 간질 및 심장 부정맥은 흔히 나트륨 채널 차단제의 표적이 된다. 동물 모델로부터 수득한 최근의 증거는 나트륨 채널 차단제가 또한 졸중 또는 신경 외상에 의해 유발되는 허혈성 증상 하에서의 신경보호 및 다발성 경화증(MS) 환자에 유용할 수 있음을 시사하고 있다 ([Clare, J.J. et al., 상기 문헌] 및 [Anger, T. et al., 상기 문헌]).

[0630] 본 발명의 화합물은 포유동물, 특히 인간에서 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 유동을 조절, 바람직하게는 억제한다. 임의의 이러한 조절은 이온 유동을 부분적으로 억제 또는 방해하는지 또는 완전하게 억제 또는 방해하는지에 관계없이 때때로 본원에서 "차단"으로 지칭되며, 이에 상응하는 화합물은 "차단제"로 지칭된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 나트륨 채널의 활성을 하향 조절하고/하거나, 나트륨 채널의 전압-의존성 활성을 억제하고/하거나, 나트륨 채널 활성, 예컨대 이온 유동을 방해함으로서 세포 막을 통과하는 나트륨 이온 유동을 감소 또는 방해한다.

[0631] 본 발명의 화합물은 나트륨 채널 차단제이며, 따라서 비정상적인 전압-의존성 나트륨 채널의 생물학적 활성에 의해 유발되거나, 또는 전압-의존성 나트륨 채널의 생물학적 활성을 조절하여 개선될 수 있는 모든 인간 질환 및 증상을 비롯한, 인간 및 다른 유기체에서의 질환 및 증상을 치료하는데 유용하다.

[0632] 본원에 정의된 바와 같이, 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상은 나트륨 채널 조절시 개선되는 질환 또는 증상을 나타내며, 이러한 질환 또는 증상으로는 동통, 중추신경 증상, 예컨대 간질, 불안증, 우울증 및 양극성 질환; 심혈관 증상, 예컨대 부정맥, 심방세동 및 심실세동; 신경근육 증상, 예컨대 하지 불안 증후군 및 근육 마비 또는 파상풍; 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증 예컨대 홍반근육통 및 가

족성 직장통 증후군이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0633] 나트륨 채널-매개성 질환 또는 증상으로는 또한 HIV 관련 동통, HIV 처치-유도된 신경병증, 삼차신경통, 설인신경통, 전이성 침윤에 수반되는 신경병증, 동통 지방증, 시상 병변, 고혈압, 자가면역성 질환, 천식, 약물 중독(예를 들면, 오피에이트, 벤조디아제핀, 암페타민, 코카인, 알콜, 부탄 흡입), 알츠하이머병, 치매, 노화-관련 기억 상실, 코르사코프 증후군(Korsakoff syndrome), 재협착, 비뇨기 기능이상, 실금, 파킨슨병, 뇌혈관 허혈, 신경증, 위장 질환, 겸상적혈구성 빈혈, 이식 거부반응, 심부전증, 심근경색, 재관류 손상, 간헐성 파행, 협심증, 경련, 호흡기 장애, 뇌성 또는 심근성 허혈, 장기-QT 증후군, 카테콜라민성 다형성 심실 빈맥, 안과 질환, 경직, 경직성 하반신마비, 근병증, 중증 근무력증, 선천성 이상근긴장증, 고칼륨혈증성 주기성 마비, 저칼륨혈증성 주기성 마비, 탈모증, 불안 장애, 정신 장애, 조증, 편집증, 계절성 정서 장애, 공황 장애, 강박성 장애(OCD), 공포증, 자폐증, 아스페르거스 증후군(Aspergers syndrome), 레츠 증후군(Retts syndrome), 붕괴성 장애, 주의력 결핍 장애, 공격성, 충동 조절 장애, 혈전증, 프리클램피아(preclampia), 울혈성 심부전증, 심장마비, 프리드리히(Freidrich) 운동실조, 척수소뇌 운동실조, 척수병증, 신경근병증, 전신성 홍반 루푸스, 육아종성 질환, 올리브뇌교소뇌 위축증, 척수소뇌 운동실조, 간헐성 운동실조, 근파동증, 진행성 담창구 위축증, 진행성 핵상 마비 및 경직, 외상성 뇌 손상, 뇌부종, 뇌수종 손상, 척수 손상, 신경성 거식증, 폭식증, 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 비만, 시신경염, 백내장, 망막 출혈, 허혈성 망막증, 망막색소변성증, 급성 및 만성 녹내장, 시력감퇴, 망막 동맥 협착, 무도병, 헌팅턴 무도병(Huntington's Chorea), 뇌부종, 직장염, 대상포진후 신경통, 유디니아, 열 민감성, 사르코이드증, 과민성 장 증후군, 투렛 증후군(Tourette syndrome), 레쉬-나이한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome), 브루가도 증후군(Brugado syndrome), 리들 증후군(Liddle syndrome), 크론병, 다발성 경화증 및 다발성 경화증(MS) 관련 동통, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 파종성 경화증, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 샤르코-마리-투스 증후군(charcot marie tooth syndrome), 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 연골석회증, 아테롬성 동맥경화증, 발작성 근긴장이상증, 근무력증 증후군, 근긴장증, 근긴장성 위축증, 근위축증, 악성 이상고열, 낭성 섬유증, 가성알도스테론증, 횡문근융해증, 정신 장애, 갑상선기능저하증, 양극성 우울증, 불안증, 정신분열증, 나트륨 채널 독소 관련 병증, 가족성 홍반통, 원발성 홍반통, 직장통, 암, 간질, 부분적 및 일반적 긴장성 발작, 열성 발작, 실신 발작 (소발작), 근간대성 발작, 이완성 발작, 간대성 발작, 레녹스 가스토 웨스트 증후군(Lennox Gastaut West Syndome) (유아성 연축), 다중내성 발작, 발작 예방 (항-간질유발), 가족성 지중해열 증후군, 통풍, 하지 불안 증후군, 부정맥, 섬유조직염, 졸중 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 증상 하에서의 신경보호, 빈맥, 심방세동, 심실세동, 및 일반적 또는 국부 마취가 있다.

[0634] 본원에 사용된 용어 "동통"은 모든 범주의 동통을 나타내며, 신경병증성 동통, 염증성 동통, 통각수용성 동통, 특발성 동통, 신경병증성 동통, 구강안면통, 작열통, 구강작열감 증후군, 체성통, 내장통, 근막통, 치통, 암 동통, 화학요법 동통, 외상 동통, 수술통, 수술후 동통, 분만통, 진통, 반사 교감신경 영양 실조, 상완신경총 결출, 신경인성 방광, 급성통 (예를 들면, 근골격 및 수술후 동통), 만성통, 지속통, 말초-매개성 동통, 중추-매개성 동통, 만성 두통, 편두통, 가족성 편마비성 편두통, 두부 동통 관련 증상, 부비동 두통, 긴장성 두통, 환지통, 말초 신경 손상, 졸중에 수반되는 동통, 시상 병변, 신경근병증, HIV 동통, 대상포진후 동통, 비-심장 흉통, 과민성 장 증후군, 및 장 장애 및 소화 불량 관련 동통, 및 이들의 조합 등이 있는 것으로 인식된다.

[0635] 본 명세서에서 확인된 화합물은 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 유동을 억제한다. 바람직하게는, 상기 화합물은 휴지/폐쇄 상태에 대해 저친화성을 갖고 불활성화된 상태에 대해 고친화성을 갖는, 나트륨 채널의 상태 또는 빈도-의존성 변형제이다. 이들 화합물은 다른 상태-의존성 나트륨 채널 차단제에 대해 기재된 바와 유사한 채널의 나트륨 전도 포어의 내부 공동에 위치한 중첩 부위와 상호작용할 수 있다 ([Cestele, S., et al., 상기 문헌]). 이들 화합물은 또한 내부 공동의 바깥 부위와 상호작용할 수 있을 것이며, 채널 포어를 통한 나트륨 이온 전도에 대해 다른 자리 입체 효과(allosteric effect)를 갖는다.

[0636] 이러한 결과 중 일부는 궁극적으로 상기 화합물에 의해 제공되는 전반적인 치료 이점의 근거가 될 수 있다.

[0637] 본 발명은 치료제로 유용한 나트륨 채널 조절제의 확인에 사용되는 다수의 상이한 수단을 용이하게 제공한다. 나트륨 채널의 조절제는 다양한 시험관내 및 생체내 분석, 예를 들면 전류 측정, 막 전위 측정, 이온 유동 (예를 들면, 나트륨 또는 구아니디늄) 측정, 나트륨 농도 측정, 2차 메신저 및 전사 수준 측정 분석을 이용하고, 예를 들면 전압-민감성 염료, 방사성 추적자 및 패치-클램프 전기생리학적 방법을 이용하여 확인할 수 있다.

[0638] 이러한 프로토콜 중 하나는 화학물질을 나트륨 채널의 활성을 조절하는 능력에 대해 스크리닝하여 조절제로 확인하는 것을 포함한다.

[0639] 문헌 [Bean et al., J. General Physiology (1983), 83:613-642] 및 [Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54]에 기재된 전형적인 분석법은 채널의 움직임을 연구하기 위해 패치-클램프 기술을 이용한다. 이러한 기술은 당업자에게 공지되어 있으며, 최신 기술을 이용하여 화합물을 나트륨 채널의 움직임을 조절하는 능력에 대해 평가하기 위한 저-처리량 또는 중간-처리량 분석으로 발전시킬 수 있다.

[0640] 공지되어 있는 나트륨 채널 독소, 예컨대 테트로도톡신, 알파-스콜피온 독소, 아코니틴, BTX 등과의 경쟁적 결합 분석은 특정 나트륨 채널에 대해 높은 선택성을 갖는 잠재적 치료제를 확인하는데 적합할 수 있다. 이와 같은 결합 분석에서의 BTX의 용도는 잘 알려져 있으며, 문헌 [McNeal, E.T., et al., J. Med. Chem. (1985), 28(3):381-8] 및 [Creveling, C.R., et al., Methods in Neuroscience, Vol.8: Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), pp. 25-37, Academic Press, New York]에 기재되어 있다.

[0641] 이들 분석은 천연 내재적 환경 또는 재조합 환경에서 관심있는 채널을 발현시키는 세포, 또는 세포 또는 조직 추출물에서 수행할 수 있다. 이용할 수 있는 분석은 ^{14}C-구아니딘 유입과 같은 대리 마커를 통한 Na+ 유입을 측정하거나 또는 FRET-기재 분석 및 다른 형광 분석과 같은 형광 염료를 이용하여 세포 소극을 측정하는 플레이트 분석, 또는 방사성 동위원소-표지된 아코니틴, BTX, TTX 또는 STX를 사용하는 방사성 동위원소-표지된 결합 분석을 포함한다. 수동 또는 자동화된 전기생리학적 시스템을 이용하여 보다 직접적인 측정을 수행할 수 있다. 구아니딘 유입 분석은 하기 생물학적 분석 부분에서 보다 상세하게 설명하고 있다.

[0642] 시험 화합물의 처리량은 사용할 스크리닝 분석을 선택할 때 중요하게 고려해야하는 요소이다. 수천 가지 화합물 중에서 수백 가지 화합물을 시험하는 몇몇 전략에서는, 저-처리량 수단을 사용하는 것이 바람직하지 않다. 그러나, 다른 경우에는 한정된 수의 화합물들 사이의 중요한 차이를 확인하는데 저-처리량 수단이 만족스럽다. 종종 특정 나트륨 채널 조절 화합물을 확인하기 위해 분석 유형을 조합할 필요가 있을 것이다.

[0643] 패치 클램프 기술을 이용하는 전기생리학적 분석은 나트륨 채널 화합물의 상호작용을 보다 상세하게 규명하기 위한 절대적 표준으로 허용되며, [Bean et al., 상기 문헌] 및 [Leuwer, M., et al., 상기 문헌]에 기재된 바와 같다. 하루에 2 내지 10개의 화합물을 비교할 수 있는 수동 저-처리량 스크리닝(LTS) 방법; 하루에 20 내지 50개의 패치 (즉, 화합물)를 처리하는 자동화된 중간-처리량 스크리닝(MTS)을 위해 최근 개발된 시스템; 및 하루에 1000 내지 3000개의 패치 (즉, 화합물)를 처리하는 자동화된 고-처리량 스크리닝(HTS)을 허용하는 몰레큘라 디바이시즈 코포레이션(Molecular Devices Corporation; 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)의 기술이 있다.

[0644] 한 자동화된 패치-클램프 시스템은 약물 발견 속도를 가속화시키기 위해 평판 전극 기술을 이용한다. 평판 전극은 높은 저항의 세포 부착된 실링을 달성한 후에 통상적인 기록에 비견되는 안정한 저-소음 전체-세포 기록을 가능하게 한다. 적합한 기기는 패치엑스프레스(PatchXpress) 7000A (액손 인스트루먼츠 인크.(Axon Instruments Inc.), 미국 캘리포니아주 유니온 시티 소재)이다. 부착된 세포 뿐만 아니라 현탁액 중에서 자발적으로 성장하는 세포를 포함하는 다양한 세포주 및 배양 기술이 실링 성공률 및 안정성에 대해 분류되어 있다. 관련 나트륨 이온 채널을 높은 수준으로 안정하게 발현하는 불멸화 세포 (예를 들면, HEK 및 CHO)는 고밀도 현탁액 배양에 적합할 수 있다.

[0645] 채널의 특정 상태, 예컨대 개방 상태, 폐쇄 상태 또는 휴지 상태를 차단하거나, 또는 개방 상태에서 폐쇄 상태로, 폐쇄 상태에서 휴지 상태로, 또는 휴지 상태에서 개방 상태로 전이되는 것을 차단하는 화합물을 확인하기 위한 조사를 허용하는 다른 분석을 선택할 수 있다. 당업자는 일반적으로 이와 같은 분석에 능숙하다.

[0646] 또한, 결합 분석을 이용할 수도 있지만, 이들의 기능적 유용성 및 정보 내용은 제한적이다. 고안은 에보텍 OAI 그룹(Evotec OAI Group) 계열사 (독일 함부르크 소재)로부터 입수가능한 종래의 방사성 필터 기재의 결합 분석 또는 공초점 기재의 형광 시스템 (모두 HTS임)을 포함한다.

[0647] 또한, 방사성 유동 분석도 이용될 수 있다. 이 분석에서는, 채널을 베라트리딘 또는 아코니틴으로 자극하여 개방시키고, 독소로 안정화된 개방 상태를 유지시키며, 이온 유입을 방해하는 능력에 의해 채널 차단제를 확인한다. 상기 분석은 추적자로서 방사성 ^{22}[Na] 및 ^{14}[C] 구아니디늄을 사용할 수 있다. 플래쉬플레이트(Flashplate) 및 사이토스타-T(Cytostar-T) 플레이트는 살아있는 세포로의 분리 단계를 배제시키며, HTS에 적합하다. 섬광 플레이트 기술은 또한 상기 방법을 HTS에 적합하도록 개선시켰다. 상기 분석의 기능적 측면 때문에 정보 내용은 상당히 양호하다.

[0648] 또 다른 포맷은 몰레큘라 다이나믹스(Molecular Dynamics) (아머샴 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences)의 지사, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)로부터 입수가능한 FLIPR 시스템 막 전위 키트 (HTS)를 이용하여 막 전

위의 재분포를 측정한다. 이 방법은 느린 막 전위 변화로 제한된다. 화합물의 형광 배경으로부터 몇몇 문제가 발생할 수 있다. 시험 화합물은 또한 세포막의 유동성에 직접 영향을 미쳐 세포내 염료 농도를 증가시킬 수 있다. 그럼에도 상기 분석의 기능적 측면 때문에 정보 내용은 상당히 양호하다.

[0649] 나트륨 염료를 사용하여 채널을 통한 나트륨 이온 유입의 속도 또는 양을 측정할 수 있다. 이러한 유형의 분석은 잠재적인 채널 차단제에 대한 매우 높은 수준의 정보 내용을 제공한다. 상기 분석은 기능적이며, Na+ 유입을 직접 측정할 것이다. 코로나 레드(CoroNa Red), SBFI 및/또는 나트륨 그린 (몰레큘라 프로브스, 인크.(Molecular Probes, Inc.); 미국 오리곤주 유진 소재)을 사용하여 Na 유입을 측정할 수 있으며, 이들은 모두 Na-반응성 염료이다. 이들은 FLIPR 기기와 함께 사용할 수 있다. 스크리닝에 이들 염료를 사용하는 것은 이전에 문헌에 기재된 적이 없다. 이 포맷에서는 칼슘 염료도 사용가능할 수 있다.

[0650] 다른 분석에서는, FRET 기재의 전압 감지기를 이용하여 Na 유입을 직접 차단하는 시험 화합물을 능력을 측정한다. 시판되는 HTS 시스템은 VIPR(상표명) II FRET 시스템 (오로라 바이오사이언시즈 코포레이션(Aurora Biosciences Corporation), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재, 버텍스 파마슈티칼스, 인크(Vertex Pharmaceuticals, Inc.)의 지사)을 포함하며, 이는 FRET 염료 (오로라 바이오사이언시즈로부터 입수가능함)와 함께 사용될 수 있다. 이 분석은 전압 변화에 대한 초단위 미만의 반응을 측정한다. 채널 기능의 변형제는 요구되지 않는다. 상기 분석은 소극 및 과분극을 측정하고, 정량화를 위한 비율계 출력을 제공한다. 상기 분석 중 약간 비용이 적게 드는 MTS 버전은 오로라 바이오사이언시즈로부터 입수한 FRET 염료와 함께 플렉스스테이션(FLEXstation; 상표명) (몰레큘라 디바이시즈 코포레이션)을 사용한다. 본원에 개시된 화합물을 시험하는 다른 방법은 또한 당업자에게 이미 공지되어 있으며 이용가능한 것이다.

[0651] 이들 결과는 시험 화합물과 나트륨 채널 사이의 구조-활성 관계(SAR)의 분석을 위한 기초를 제공한다. 시험 화합물의 코어 구조 상의 특정 치환기가 보다 효과적인 억제 화합물을 제공하는 경향이 있다. SAR 분석은 현재 당업자가 본 발명의 화합물을 치료제로 사용하기에 바람직한 실시양태를 확인하기 위해 이용할 수 있는 수단 중 하나이다.

[0652] 이와 같이 확인된 조절제는 이어서 이들이 부작용을 최소화하면서 동통, 특히 만성통 또는 다른 증상, 예컨대 부정맥 및 간질을 경감시키는지 여부를 결정하기 위해 다양한 생체내 모델에서 시험된다. 하기 생물학적 분석 부분에 기재된 분석은 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 평가하는데 유용하다.

[0653] 전형적으로, 본 발명의 성공적인 치료제는 하기 기준 중 일부 또는 이들을 모두 만족시킬 것이다. 경구 이용가능성은 20% 이상이어야 한다. 동물 모델 효능은 약 0.1 ㎍ 미만 내지 약 100 mg/kg이고, 표적 인간 투여량은 0.1 ㎍ 내지 약 100 mg/kg이나, 상기 범위를 벗어난 투여량도 허용될 수 있다 ("mg/kg"은 화합물을 투여하는 대상체의 체중 1 kg 당 투여한 화합물의 양 (mg)을 의미함). 치료 지수 (또는 치료상 투여량에 대한 독성 투여량의 비)는 100을 초과해야 한다. 효능 (IC_{50} 값으로 표현함)은 10 μM 미만, 바람직하게는 1 μM 미만, 가장 바람직하게는 50 nM 미만이어야 한다. IC_{50} ("억제 농도 - 50%")은 본 발명의 분석에서 특정 기간 동안 나트륨 채널을 통한 이온 유동을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 양을 측정한 값이다. 구아니딘 유입 분석에서 본 발명의 화합물은 1 nM 미만 내지 10 μM 미만 범위의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 입증되었다.

[0654] 본 발명의 다른 용도에서, 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다양한 질환을 치료하거나 또는 이들로부터 보호하는데 유용한 다른 화합물을 찾기 위한 비교 목적을 갖는 시험관내 또는 생체내 연구에 대표적인 제제로서 사용될 수 있다.

[0655] 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하거나 또는 이들과 생물학적 샘플을 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 생물학적 샘플 또는 환자에서 $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ 또는 $Na_v1.9$의 활성을 억제하는 것에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양물 또는 이들의 추출물; 포유동물로부터 수득한 생검 물질 또는 이들의 추출물; 및 혈액, 타액, 요, 분변, 정액, 눈물 또는 다른 체액, 또는 이들의 추출물 등을 포함한다.

[0656] 생물학적 샘플에서 $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ 또는 $Na_v1.9$ 활성을 억제하는 것은 당업자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예로는 생물학적 및 병리학적 현상에서의 나트륨 이온 채널의 연구 및 신규한 나트륨 이온 채널 억제제의 비교 평가가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0657] 본 발명의 제약 조성물 및 투여

[0658] 본 발명은 또한 본원에 개시된 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물을 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여하였을 때 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 유동을 조절, 바람직하게는 억제하여 나트륨 채널 매개 질환, 예컨대 동통을 치료하기에 충분한 양으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0659] 본원에 유용한 제약 조성물은 또한 그 자체로 조성물을 투여한 개체에게 해로운 항체 생성을 유도하지 않으며 과도한 독성을 나타내지 않고 투여될 수 있는 임의의 제약 제제를 포함하는, 임의의 적합한 희석제 또는 부형제를 비롯한 제약상 허용되는 담체를 함유한다. 제약상 허용되는 담체로는 액체, 예컨대 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올 등이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 다른 부형제에 대해서는 문헌 [REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Pub. Co., NJ.] (최신판)에서 전반적으로 논의하고 있다.

[0660] 당업자는 본원에서 고려되는 질환 및 증상을 치료하는데 사용하기 적합한 화합물의 투여량을 결정하는 방법을 인지하고 있다. 치료 투여량은 일반적으로 동물 연구로부터 도출된 예비 증거에 기초한 인간에서의 투여량 범위 연구를 통해 확인된다. 투여량은 환자에게서 원치않는 부작용을 유발하지 않고 바람직한 치료 이점을 나타내기에 충분해야 한다.

[0661] 나트륨 채널-매개성 질환의 치료에 전형적인 처방은 하루 또는 며칠 동안, 1 주일 내지 약 6 개월 사이까지의 기간에 걸쳐 유효량을 투여하는 것을 포함하거나, 또는 장기 투여될 수 있다. 생체내 또는 시험관내에서 투여되는 본 발명의 진단/제약 화합물 또는 조성물의 투여량은 수혜자의 연령, 성별, 건강상태 및 체중, 징후의 중증도, 병용 치료의 종류, 해당되는 경우 처치 회수, 개체의 반응 및 원하는 진단/제약 효과의 특성에 따라 달라질 것으로 이해된다. 본원에 제공된 유효 투여량의 범위는 제한하고자 하는 것은 아니며, 바람직한 투여량 범위를 나타내는 것이다. 그러나, 가장 바람직한 투여량은 관련 분야의 당업자가 이해하고 결정하는 바와 같이 개별 대상체에 대해 알맞게 조정될 것이다 (예를 들면, 문헌 [Berkowet al., eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, NJ., 1992]; [Goodmanetna., eds., Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001)]; [Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987)]; [Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985)]; [Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]; [Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)] 참조).

[0662] 각각의 치료에 필요한 총 투여량은 바람직한 경우 하루 동안에 걸쳐 다중 투여 또는 단일 투여에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 적은 투여량으로 개시한다. 그 후에, 투여량을 그 상황하에 최적의 효과를 달성할 때까지 조금씩 증가시켰다. 진단용 제약 화합물 또는 조성물은 단독으로 투여되거나, 또는 병리학적 증상 또는 다른 병리학적 증상의 징후에 대한 다른 진단제 및/또는 약제와 함께 투여할 수 있다. 본 발명의 진단용 제약 화합물 또는 조성물의 유효량은 약 0.1 ㎍/Kg(체중) 내지 약 100 mg/Kg으로, 4 내지 72 시간 간격으로, 2 시간 내지 1 년 동안 투여되고/되거나 이에 포함되는 임의의 범위 또는 값으로 투여되며, 예를 들면 0.0001 내지 0.001 mg/kg, 0.001 내지 0.01 mg/kg, 0.01 내지 0.1 mg/kg, 0.1 내지 1.0 mg/kg, 1.0 내지 10 mg/kg, 5 내지 10 mg/kg, 10 내지 20 mg/kg, 20 내지 50 mg/kg 및 50 내지 100 mg/kg을, 1 내지 4 시간, 4 내지 10 시간, 10 내지 16 시간, 16 내지 24 시간, 24 내지 36 시간, 24 내지 36 시간, 36 내지 48 시간, 48 내지 72 시간 간격으로, 1 내지 14 일, 14 내지 28 일, 30 내지 44 일 또는 1 내지 24 주 동안, 또는 이에 포함되는 임의의 범위 또는 값으로 투여된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 투여하는 수혜자는 임의의 척추 동물, 예컨대 포유동물일 수 있다. 포유동물 중에서, 바람직한 수혜자는 영장류 (인간, 영장류 및 원숭이 포함), 아테리오닥틸라(Arteriodactyla) (말, 염소, 소, 양, 돼지 포함), 설치류 (마우스, 래트, 토끼 및 햄스터 포함) 및 육식동물 (고양이 및 개 포함)이다. 조류 중에서, 바람직한 수혜자는 칠면조, 닭 및 동일한 목으로 분류되는 다른 구성원이다. 가장 바람직한 수혜자는 인간이다.

[0663] 국소 적용하는 경우, 처치하는 말초 뉴론에 인접한 표적 영역, 예를 들면 피부 표면, 점막 등에 유효량의 본 발명에 따른 제약 조성물을 투여하는 것이 바람직하다. 상기 양은 처치 부위에 따라, 용도가 진단적 용도인지, 예방적 용도인지 또는 치료적 용도인지에 따라, 징후의 중증도 및 사용되는 국소용 비히클의 특성에 따라, 일반적으로 1회 적용에 본 발명의 화합물을 약 0.0001 mg 내지 약 1 g 범위로 투여하는 양일 것이다. 바람직한 국

소 제제는 연고이며, 이 때 연고 베이스 1 cc 당 약 0.001 내지 약 50 mg의 활성 성분이 사용된다. 제약 조성물은 경피 조성물 또는 경피 전달 장치 ("패치")로 제제화될 수 있다. 이러한 조성물로는, 예를 들어 배킹(backing), 활성 화합물 저장소, 제어막, 라이너 및 접촉 접착제가 있다. 이러한 경피 패치를 사용하여 연속 박동성을 제공하거나, 또는 필요한 경우에 바람직하게는 본 발명의 화합물을 전달할 수 있다.

[0664] 조성물은, 예를 들어 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 좌약의 형태로, 직장에 투여되도록 할 수 있다. 전형적인 좌약 제제는 일반적으로 활성 성분과 결합제 및/또는 윤활제, 예컨대 젤라틴 또는 코코아 버터, 또는 다른 저-융점 식물성 또는 합성 왁스 또는 지방으로 이루어질 것이다.

[0665] 전형적인 근육내 또는 경막내 투여용 제제는 오일 (예를 들면, 낙화생유 또는 참깨유) 중 활성 성분의 현탁액 또는 용액 또는 상기 오일 중 활성 성분의 용액으로 이루어질 것이다. 전형적인 정맥내 또는 경막내 투여용 제제는, 예를 들면 활성 성분 및 덱스트로스 또는 염화나트륨 또는 덱스트로스와 염화나트륨의 혼합물을 함유하는 멸균 등장성 수용액으로 이루어질 것이다.

[0666] 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여한 후에 활성 성분이 고속 방출, 서방형 방출 또는 지연된 방출되도록 제제화할 수 있다. 제어 방출형 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투성 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호 및 제4,326,525호, 및 문헌 [P.J. Kuzma et al., Regional Anesthesia 22(6):543-551 (1997)] (이들은 문헌은 모두 그 거명을 통해 본원에 참고로 포함됨)에 제공되어 있다.

[0667] 본 발명의 조성물은 또한 국소, 전신, 및 비강-대-뇌 의학적 요법에 사용되는 비강내 약물 전달 시스템을 통해 전달될 수 있다. 후각 영역 및 부비동을 표적화하여 약물의 효과적인 국소 및 전신 전달을 제공하기 위한 제어된 입자 분산 (CPD; 상표명) 기술, 종래의 비강 스프레이 병, 흡입기 또는 연무기가 당업자에게 공지되어 있다.

[0668] 본 발명은 또한 인간 여성 또는 암컷 동물에 투여하기 적합한 질내 투여용 쉘 또는 코어 약물 전달 장치에 관한 것이다. 이 장치는 껍질에 의해 둘러싸인 중합체 매트릭스 내에 활성 제약 성분을 포함할 수 있으며, PCT 특허 제WO 98/50016호에 기재된 바와 같이 테스토스테론을 적용하는데 사용되는 장치와 유사한 일일 기재의 실질적인 0차 패턴으로 화합물을 방출할 수 있다.

[0669] 안구 전달을 위해 현재 사용되는 방법은 국소 투여(점안제), 결막하 주사, 안와부 주사, 유리체내 주사, 수술용 이식물 및 이온영동요법(iontophoresis) (신체 조직으로 및 신체 조직을 통해 이온화된 약물을 이송하기 위해 낮은 전류를 사용함)을 포함한다. 당업자라면 안전하고 효과적인 안구내 투여에 가장 적합한 부형제를 화합물과 함께 조합할 것이다.

[0670] 가장 적합한 경로는 치료할 증상의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 당업자라면 또한 화합물을 이들을 필요로 하는 대상체에게 전달하는 것과 관련된 투여 방법 (경구, 정맥내, 흡입, 피하, 직장 투여 등), 투여 형태, 적합한 제약상 부형제 및 다른 물질을 용이하게 결정할 수 있다.

[0671] 조합 요법

[0672] 본 발명의 화합물은 나트륨 채널-매개성 질환 및 증상의 치료에서, 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께, 또는 이들의 임의의 조합물로서 유용하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 다른 치료제와 함께 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수 있으며, 이러한 다른 치료제로는

[0673] ·오피에이트 진통제, 예를 들면 모르핀, 헤로인, 코카인, 옥시모르핀, 레보르파놀, 레발로르판, 옥시코돈, 코데인, 디히드로코데인, 프로폭시펜, 날메펜, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메리피딘, 메타돈, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르파놀, 날부핀 및 펜타조신;

[0674] ·비-오피에이트 진통제, 예를 들면 아세토메니펜, 살리실레이트 (예를 들면, 아스피린);

[0675] ·비-스테로이드성 소염 약물 (NSAID), 예를 들면 이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 셀레콕시브, 디클로페낙, 디플루시날, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 니트로플루르피프로펜, 올살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시캄, 술파살라진, 술린닥, 톨메틴 및 조메피락;

[0676] ·경련억제제, 예를 들면 카르밤아제핀, 옥스카르바제핀, 라모트리진, 발프로에이트, 토피라메이트, 가바펜틴 및 프레가발린;

[0677] ·항우울제, 예컨대 트리시클릭 항우울제, 예를 들면 아미트립틸린, 클로미프라민, 데스프라민, 이미프라민 및

노르트립틸린;

[0678] · COX-2 선택적인 억제제, 예를 들면 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 데라콕시브, 에토리콕시브 및 루미라콕시브;

[0679] · 알파-아드레날린 작용제, 예를 들면 독사조신, 탐술로신, 클로니딘, 구안파신, 덱스메타토미딘, 모다피닐 및 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄술폰아미도-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜)퀴나졸린;

[0680] · 바르비투레이트 진정제, 예를 들면 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부타비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 페노바르티탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 테아밀랄 및 티오펜탈;

[0681] · 타치키닌(NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제, 예를 들면 (αR,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질)]-8,9,10,11-테트라히드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6-13-디온(TAK 637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐]-메틸]-1,2-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(MK 869), 아프레피탄트, 라네피탄트, 다피탄트 및 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘(2S,3S);

[0682] · 콜타르 진통제, 특히 파라세타몰;

[0683] · 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들면 파록세틴, 세르트랄린, 노르플루옥세틴 (플루옥세틴 데스메틸 대사산물), 대사산물 데메틸세르트랄린, '3 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람, 에스시탈로프람, d,l-펜플루라민, 페목세틴, 이폭세틴, 시아노도티에핀, 리톡세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 세리클라민, 트라조돈 및 플루옥세틴;

[0684] · 노르아드레날린 (노르에피네프린) 재흡수 억제제, 예를 들면 마프로틸린, 로페프라민, 미르타제핀, 옥사프로틸린, 페졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로프리온, 부프로프리온 대사산물 히드록시부프로프리온, 노미펜신 및 빌록사진 (비발란(Vivalan;등록상표)), 특히 선택적인 노르아드레날린 재흡수 억제제, 예컨대 레복세틴, 특히 (S,S)-레복세틴, 및 벤라팍신 둘록세틴 신경이완성 진정제/항불안제;

[0685] · 이중 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 예컨대 벤라팍신, 벤라팍신 대사산물 O-데스메틸벤라팍신, 클로미프라민, 클로미프라민 대사산물 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴, 밀나시프란 및 이미프라민;

[0686] · 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질;

[0687] · 5-HT3 길항제, 예컨대 온단세트론;

[0688] · 대사성 글루타메이트 수용체 (mGluR) 길항제;

[0689] · 국부 마취제, 예컨대 멕실레틴 및 리도카인;

[0690] · 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타존;

[0691] · 항부정맥제, 예를 들면 멕실레틴 및 페니토인;

[0692] · 무스카린성 길항제, 예를 들면 톨테로딘, 프로피베린, 트로프슘 t 클로라이드, 다리페나신, 솔리페나신, 테미베린 및 이프라트로퓸;

[0693] · 카나비노이드;

[0694] · 바닐로이드 수용체 효능제 (예를 들면, 레진페라톡신) 또는 길항제 (예를 들면, 캡사제핀);

[0695] · 진정제, 예를 들면 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타쿠알론 및 디클로랄페나존;

[0696] · 항불안제, 예컨대 벤조디아제핀;

[0697] · 항우울제, 예컨대 미르타자핀;

[0698] · 국소 제제 (예를 들면, 리도카인, 캡사신 및 레진이페로톡신);

[0699] · 근이완제, 예컨대 벤조디아제핀, 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 시클로벤자프린, 메토카르바몰 및 오르프레나딘;

[0700] · 항히스타민 또는 H1 길항제;

[0701] ·NMDA 수용체 길항제;

[0702] ·5-HT 수용체 효능제/길항제;

[0703] ·PDEV 억제제;

[0704] ·트라마돌(Tramadol; 등록상표);

[0705] ·콜린작용성 (니코틴) 진통제;

[0706] ·알파-2-델타 리간드;

[0707] ·프로스타글란딘 E2 서브타입 길항제;

[0708] ·류코트리엔 B4 길항제;

[0709] ·5-리폭시게나제 억제제; 및

[0710] ·5-HT3 길항제

[0711] 가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0712] 이러한 조합물을 이용하여 치료 및/또는 예방될 수 있는 나트륨 채널-매개성 질환 및 증상으로는 동통, 중추-매개성 및 말초-매개성 동통, 급성통, 만성통, 신경병증성 동통 뿐만 아니라, 관련 동통을 수반하는 다른 질환 및 다른 중추신경 장애, 예컨대 간질, 불안증, 우울증 및 양극성 질환; 또는 심혈관 장애, 예컨대 부정맥, 심방세동 및 심실세동; 신경근육 장애, 예컨대 하지 불안 증후군 및 근육 마비 또는 파상풍; 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증, 예컨대 홍반근육통 및 가족성 직장통 증후군이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0713] 본원에 사용된 "조합물"은 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물 또는 하나 이상의 추가의 치료제로 이루어진 임의의 혼합물 또는 대체물을 나타낸다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 치료제를 동시 또는 순차적으로 전달하는 것을 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합물"은 본 발명의 화합물과 다른 치료제로 이루어진 투여 형태를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 화합물과 다른 치료제의 투여 경로를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합물"은 본 발명의 화합물과 다른 치료제로 이루어진 제제를 포함할 수 있다. 투여 형태, 투여 경로 및 제약 조성물은 본원에 기재된 것 등을 포함한다.

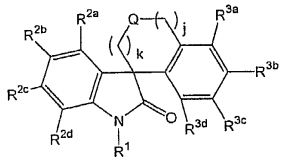
[0714] 키트-부분

[0715] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화학식의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 키트를 제공한다. 키트는 또한 이온 채널의 활성 조절, 동통 치료 뿐만 아니라 본원에 개시된 다른 유용성을 목적으로 하는 제약 조성물의 용도에 대한 설명서를 포함한다. 바람직하게는, 상업적 패키지는 제약 조성물의 하나 이상의 단위 투여량을 함유할 것이다. 예를 들어, 이러한 단위 투여량은 정맥내 주사액의 제조에 충분한 양일 수 있다. 가볍고/거나 공기에 민감한 화합물이 특별한 포장 및/또는 제제화를 필요로 할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들면, 빛이 통과하지 않고/않거나, 주변 공기와의 접촉으로부터 밀폐시키고/거나, 적합한 코팅 또는 부형제로 제제화시키는 포장이 사용될 수 있다.

[0716] 본 발명의 화합물의 제조

[0717] 하기 반응식은 본 발명의 화합물, 즉 하기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 제조 방법을 도시하고 있다.

[0718] <화학식 I>

[0719] 

[0720] 상기 식에서, k, j, Q, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 본원에 정의된 바와 같다.

[0721] 하기 설명에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이들이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0722] 또한, 당업자라면 하기 기재된 방법에서 중간체 화합물의 관능기가 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 인지하고 있을 것이다. 이러한 관능기로는 히드록시, 아미노, 머캅토 및 카르복실산이 있다. 히드록시에 적합한 보호기로는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴 (예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등이 있다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기로는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등이 있다. 머캅토에 적합한 보호기로는 -C(O)-R" (여기서, R"은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등이 있다. 카르복실산에 적합한 보호기로는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르가 있다.

[0723] 보호기는 당업자에게 공지된 표준 기술에 따라, 그리고 본원에 기재된 바와 같이 첨가 또는 제거될 수 있다.

[0724] 보호기의 사용은 문헌 [Green, T. W. and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세하게 기재되어 있다. 보호기는 또한 왕(Wang) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지와 같은 중합체 수지일 수 있다.

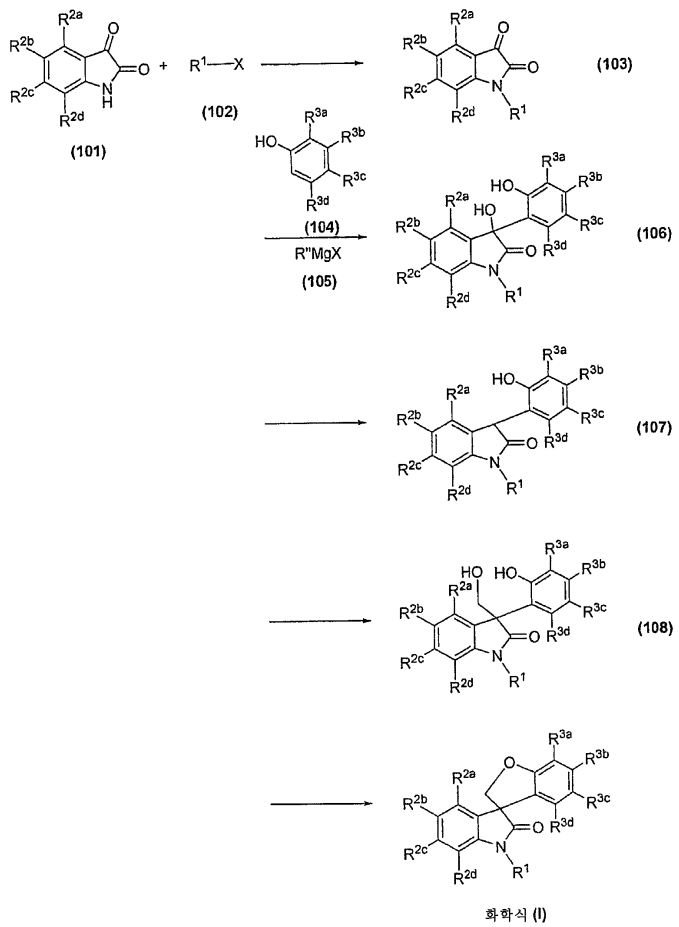
[0725] 또한, 당업자라면 이러한 본 발명의 화합물의 보호된 유도체가 위와 같은 약리 활성을 보유할 수 없더라도 포유동물에게 투여된 후에 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있음을 인지하고 있을 것이다. 따라서, 이러한 유도체를 "전구약물"로 기재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0726] 하기 반응식은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 도시하고 있다. 당업자라면 당업자에게 공지된 방법 또는 유사한 방법을 이용하여 이들 화합물을 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 또한, 당업자라면 하기에 구체적으로 도시되지 않은 다른 화학식 I의 화합물을 적절한 출발 성분을 사용하고 필요하다면 합성 파라미터를 변경하여 하기 기재된 바와 유사한 방식으로 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 란캐스터 신테시스, 인크.(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브릿지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI 및 플루오로켐 유에스에이(Fluorochem USA) 등과 같은 공급원으로부터 입수할 수 있거나, 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성될 수 있거나 (예를 들면, 문헌 [Smith, M. B. and J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 참조), 또는 본 발명에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0727] 하기 반응식에서, R^{1}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 및 R^{3d}는 달리 구체적으로 정의되지 않는 한 본 명세서에 정의된 바와 같다. X는 Cl 또는 Br이다. R"은 알킬기이다.

[0728] 일반적으로, Q가 -O-이고, j가 0이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 1에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 아래 열거된 바와 같이, 화학식 (101)의 이사틴 화합물을 화학식 (102)의 클로로 또는 브로모 화합물로 알킬화시켜 화학식 (103)의 생성물을 수득한다. 화학식 (104)의 페놀 화합물을 저온 (0 ℃)에서 화학식 (105)의 그리냐르(Grignard) 시약으로 처리하여 페녹시마그네슘 할라이드 중간체를 형성하며, 이를 용매 (예컨대, 염화메틸렌 또는 톨루엔 등) 중에서 화학식 (103)의 이사틴 화합물의 케토-카르보닐기와 반응시켜 화학식 (106)의 옥스인돌을 수득한다. 화학식 (107)의 화합물은 화학식 (106)의 화합물을 실란 (예컨대, 트리에틸실란)으로 처리하여 옥스인돌의 C-3 위치의 히드록실기를 제거한 후에 수득한다. 화학식 (107)의 화합물은 또한 화학식 (106)으 화합물을 $SOCl_2/NEt_3$으로 처리한 후에 Zn 분진으로 환원시켜 수득할 수 있다. 화학식 (107)의 화합물을 실릴 화합물 (예컨대, 트리메틸실릴 클로라이드 등)로 처리하여 실릴 에테르 중간체를 생성하고, 이를 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트 및 포름알데히드로 처리하여 화학식 (108)의 화합물을 수득한다. 별법으로, 화학식 (108)의 화합물은 화학식 (107)의 화합물을 염기 (예컨대, LiOH, iPr_2NH, LDA 등)로 처리하고, 이후에 포름알데히드와 반응시켜 수득할 수 있다. 미쯔노부(Mitsunobu) 반응을 통한 분자내 고리화에 의해 Q가 -O-이고, j가 0이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0729] <반응식 1>

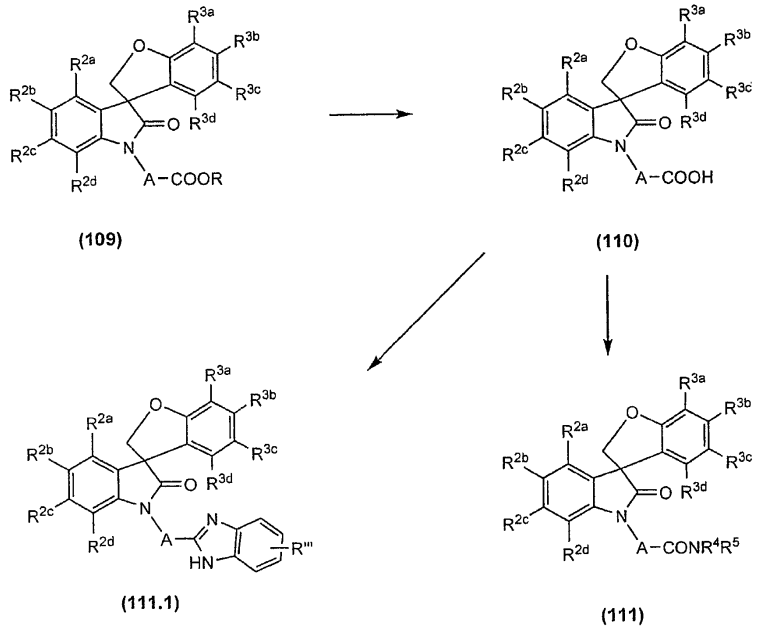


화학식 (I)

[0730]

[0731] 아래 반응식 1.1은 화학식 I의 화합물로서 아미드 및 헤테로시클릭 화합물의 개략적인 합성법을 도시하고 있다. R^1이 에스테르 기로 이루어진 경우, 화학식 (109) (여기서, A는 알킬 또는 아르알킬임)의 화합물과 같은 화합물은 혼합 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란 또는 메탄올 등 + 물) 중에서 화학식 (109)의 화합물을 염기 (예컨대, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등)로 처리하여 상응하는 화학식 (110)의 카르복실산 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 (110)의 산 화합물은 염기 (예컨대, N-메틸모르폴린 등)의 존재하에 이소-부틸 클로로포르메이트로 처리하여 혼합된 무수물로 전환시키거나, 또는 용매 (예컨대, 톨루엔, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등) 중에서 촉매량의 N,N-디메틸포름아미드의 존재하에 옥살릴 클로라이드로 처리하여 상응하는 산 클로라이드로 전환시킬 수 있다. 염기 (예컨대, 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸아민 등)의 존재하에, 혼합된 무수물을 1급 또는 2급 아민과 직접 반응시키거나 또는 산 클로라이드를 1급 또는 2급 아민과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (111)의 아미드 화합물을 형성할 수 있다. 화학식 (110)의 산 화합물을 용매 (예컨대, 톨루엔 등) 중에서 방향족 디아민 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (111.1)의 벤즈이미다졸 화합물을 형성할 수 있다.

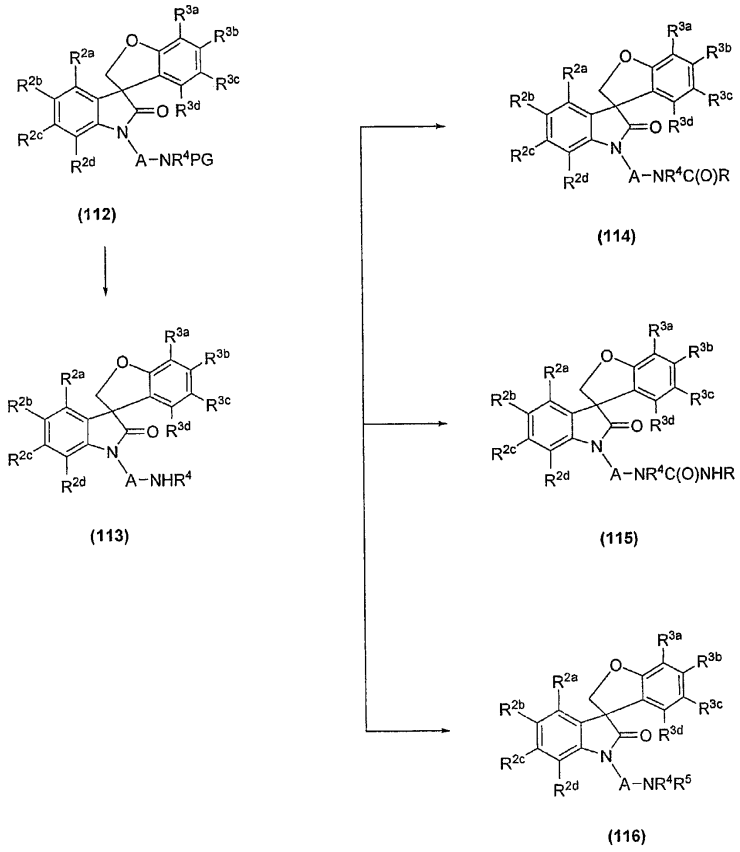
[0732] <반응식 1.1>



[0733]

[0734] 아래 반응식 1.2는 화학식 I의 화합물로서 아민 화합물의 개략적인 합성법을 도시하고 있다. 화합물 (112)로부터, 보호기(PG) (예컨대, 프탈리미도 또는 tert-부틸옥시카르보닐 등)를 제거한 후에, 화학식 (113)의 1급 또는 2급 아미노 화합물을 형성할 수 있다. 화학식 (113)의 아미노 화합물을 용매 (예컨대, 톨루엔, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등) 중에서 염기 (예컨대, 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸아민 등)의 존재하에 아실 클로라이드와 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (114)의 아미드 화합물을 제공한다. 화학식 (113)의 아미노 화합물을 용매 (예컨대, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등) 중에서 염기 (예컨대, 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸아민 등)의 존재하에 이소시아네이트로 처리하여 화학식 I의 화합물로서 화학식 (115)의 우레아 화합물을 형성한다. 화학식 (113)의 1급 또는 2급 아미노 화합물을 용매 (예컨대, 디클로로메탄 등) 중에서 환원제 (예컨대, 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 등)의 존재하에 알데히드 또는 케톤으로 처리한 경우에 고차 관능화된 아민 (116)이 화학식 I의 화합물로 생성된다.

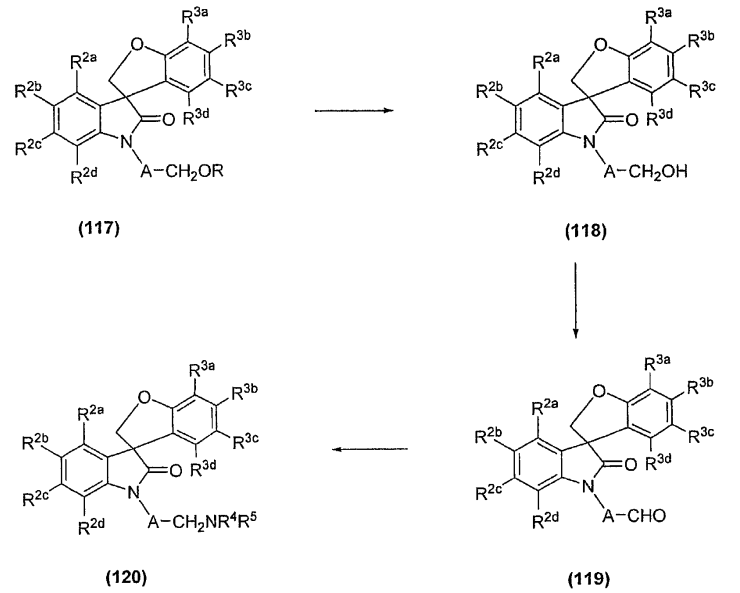
[0735] <반응식 1.2>



[0736]

[0737] 아래 반응식 1.3은 화학식 I의 화합물로서 아민 화합물의 개략적인 합성법을 도시하고 있다. 화학식 (118)의 알콜 화합물은, 화학식 (117)의 화합물에서 보호기를 제거하였을 때, 산화제 (예컨대, 피리디늄 디크로메이트 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 시약)를 사용하여 화학식 (119)의 알데히드 화합물로 산화시킬 수 있다. 반응식 1.2에 도시된 바와 같이 화학식 (113)의 화합물을 화학식 (116)의 화합물로 변형시킨 방법과 유사하게, 화학식 (120)의 아민 화합물은 화학식 (119)의 알데히드 화합물을 1급 또는 2급 아민으로 환원성 아미노화시켜 화학식 I의 화합물로서 수득할 수 있다.

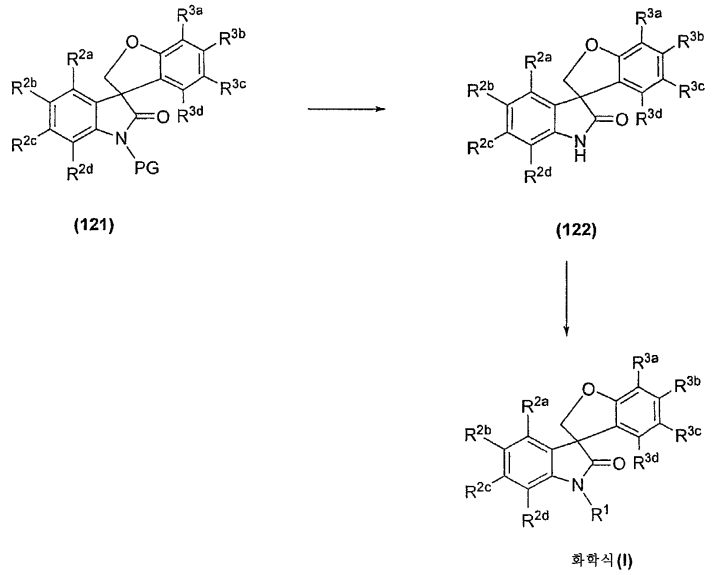
[0738] <반응식 1.3>



[0739]

[0740] 아래 반응식 1.4는 다양한 R^1 기가 도입된 또다른 화학식 I의 화합물의 합성법을 도시하고 있다. PG가 디페닐메틸 등과 같은 보호기인 화학식 (121)의 화합물은 상기 반응식 1에 나타낸 일련의 과정을 통해 합성할 수 있다. 보호기를 고압 (예컨대, 60 psi)의 수소하에 제거하여 화학식 (122)의 옥스인돌 화합물을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 화학식 (122)의 화합물을 용매 (예컨대, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세톤 또는 아세토니트릴 등) 중에서 염기 (예컨대, 수소화나트륨, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 및 수산화리튬 등)의 존재하에 할라이드 시약 XR^1 (여기서, X는 클로로, 브로모 또는 요오도임)로 알킬화시켜 형성할 수 있다. 별법으로, 화학식 (122)의 화합물을 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 등) 중에서 포스핀 시약 (예컨대, 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀 또는 트리메틸포스핀 등) 및 디에틸, 디이소프로필 또는 디-tert-부틸의 아자디카르복실레이트의 존재하에 미쯔노부 반응 조건을 이용하여 알콜과 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물을 제공한다. 별법으로, 화학식 (122)의 화합물을 염기 (예컨대, 수소화나트륨 또는 수산화리튬 등)로 처리한 후에 아실 클로라이드 또는 무수물과 반응시키거나 또는 술포닐 클로라이드 시약과 반응시켜 각각 상응하는 화학식 I의 아실 또는 술포닐 (R^1) 화합물을 제공한다.

[0741] <반응식 1.4>

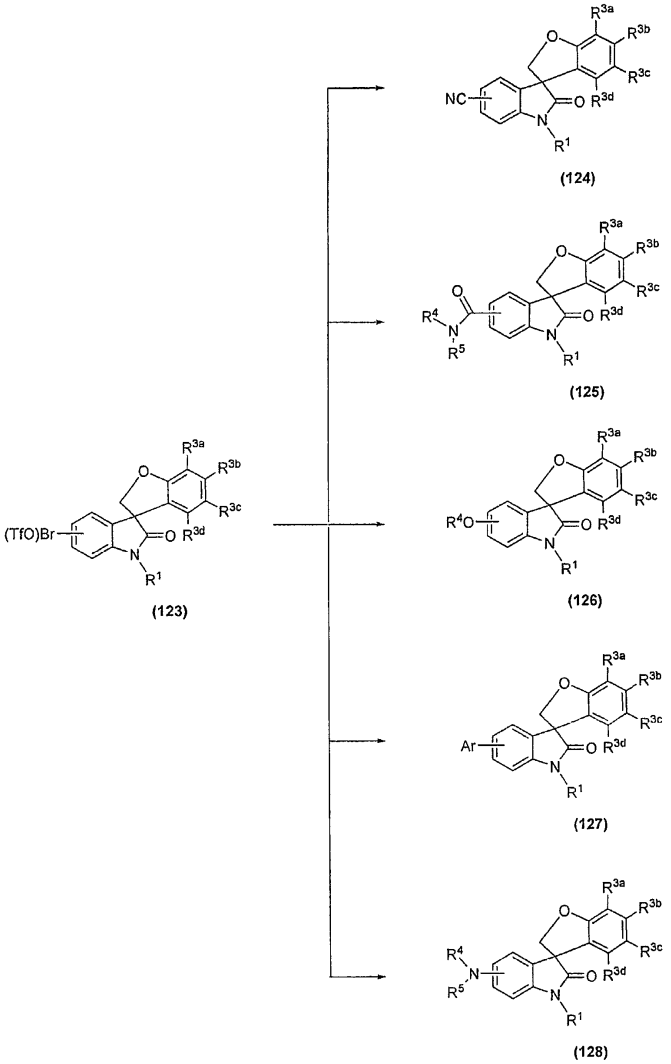


[0742]

[0743] 화학식 I의 화합물의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}가 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기인 경우, 아래 반응식 1.5 및 반응식 1.6에 도시된 바와 같이 추가의 유도체를 합성할 수 있다. 트리플레이트 화합물은 브로모 화합물을 팔라듐 촉매의 존재하에 디보란으로 처리한 후에 과산화수소/수산화나트륨으로 순차적으로 처리하고, 트리플루오로메탄술포닐 무수물과 반응시켜 수득할 수 있다. 화학식 (123) 또는 (129)의 화합물 (R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}에서 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기를 가짐)을 용매 (예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 등) 중에서 팔라듐 촉매 (예컨대, 팔라듐 아세테이트 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등) 및 리간드 (예컨대, 트리(o-톨릴)포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 또는 2-(디-tert-부틸포스피노)비페닐 등)의 존재하에 시안화아연 또는 시안화트리부틸주석 및 시안화칼륨과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (124) 또는 화학식 (130)의 시아노 화합물을 제공할 수 있다 (문헌 [Marcantonio, K.M., et al., Org. Lett. (2004), 6:3723-5] 및 [Yang, C, et al., Org. Lett. (2004), 6:2837-40] 참조). 화학식 (123) 또는 화학식 (129)의 화합물 (R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}에서 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기를 가짐)을 용매 (예컨대, N,N-디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 등) 중에서 팔라듐 촉매 (예컨대, 팔라듐 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등)의 존재하에 1 기압의 일산화탄소 하에서 1급 또는 2급 아민과 반응시키면 화학식 I의 화합물로서 화학식 (125) 또는 화학식 (131)의 아미드 화합물이 형성된다 (문헌 [Takahashi, T., et al., Tetrahedron Lett. (1999), 40:7843-6] 및 [Schnyder, A., et al., J. Org. Chem. (2001), 66:4311-5] 참조). 전형적 울만(Ullmann) 커플링 반응 조건하에, 화학식 (123) 또는 화학식 (129)의 화합물 (R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}에서 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기를 가짐)을 용매 (예컨대, 디메틸 술폭시

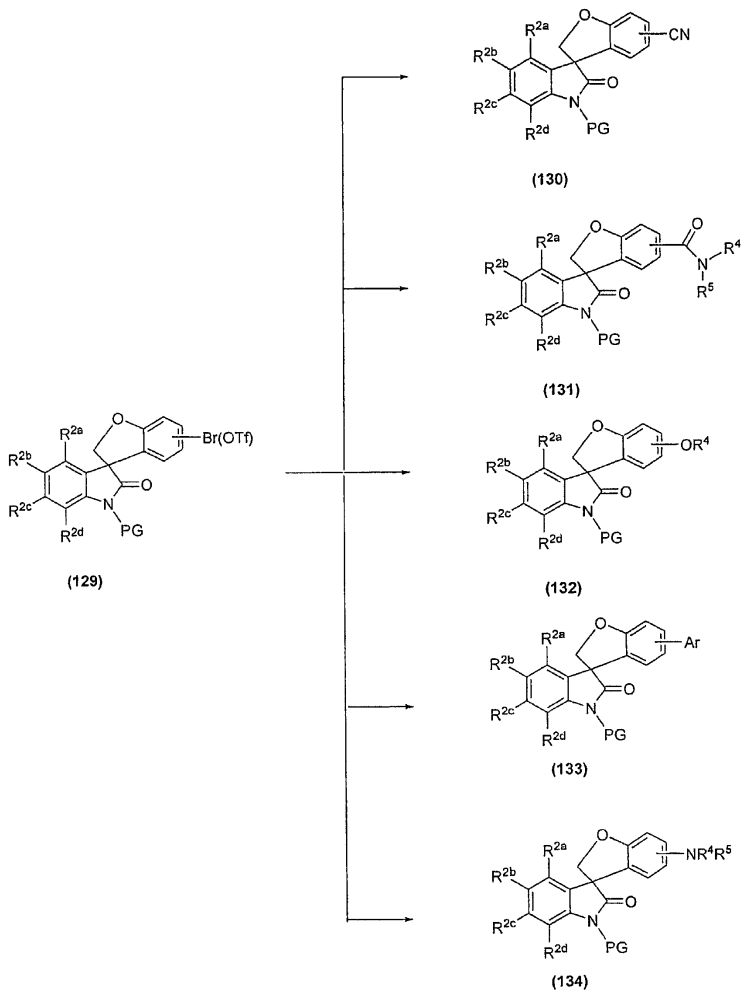
드, 디옥산 또는 아세토니트릴 등) 중에서 구리 시약 (예컨대, 요오드화구리 또는 브롬화구리 등), 염기 (예컨대, 탄산세슘 또는 탄산칼륨 등) 및 아미노산 (예컨대, N,N-디메틸글리신 등)의 존재하에 페놀 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (126) 또는 화학식 (132)의 디아릴 에테르 화합물을 형성할 수 있다 (문헌 [Sawyer, J.S. Tetrahedron (2000), 56:5045-65] 및 [Ma, D., et al., Org. Lett. (2003), 5(21):3799-802] 참조). 화학식 (123) 또는 화학식 (129)의 화합물 (R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}에서 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기를 가짐)을 용매 (예컨대, 디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 등) 중에서 팔라듐 촉매 (예컨대, 팔라듐 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등)의 존재하에 리간드 (예컨대, 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 또는 2-(디-tert-부틸포스피노)비페닐 등), 염기 (예컨대, 탄산나트륨, 탄산세슘 또는 중탄산나트륨 등)를 사용하거나 사용하지 않고 아릴보론산과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (127) 또는 화학식 (133)의 커플링된 생성물을 제공할 수 있다 (문헌 [Kotha, S., et al., Tetrahedron (2002), 58:9633] 및 [Miyaura, N., et al., Chem. Rev. (1995), 95:2457] 참조). 화학식 (123) 또는 화학식 (129)의 화합물 (R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}에서 브로모 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시 기를 가짐)을 용매 (예컨대, 디옥산 또는 테트라히드로푸란 등) 중에서 팔라듐 촉매 (예컨대, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등)의 존재하에 리간드 (예컨대, 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 또는 2-(디-tert-부틸포스피노)비페닐 등), 염기 (예컨대, 탄산나트륨, 탄산세슘 또는 나트륨 tert-부톡시드 등)를 사용하거나 사용하지 않고 1급 또는 2급 아민과 반응시켜 화학식 I의 화합물로서 화학식 (128) 또는 화학식 (134)의 아미노 화합물을 제공할 수 있다 (문헌 [Muci, A.R., et al., Topics in Current Chemistry (2002), 219:131] 참조).

[0744] <반응식 1.5>



[0745]

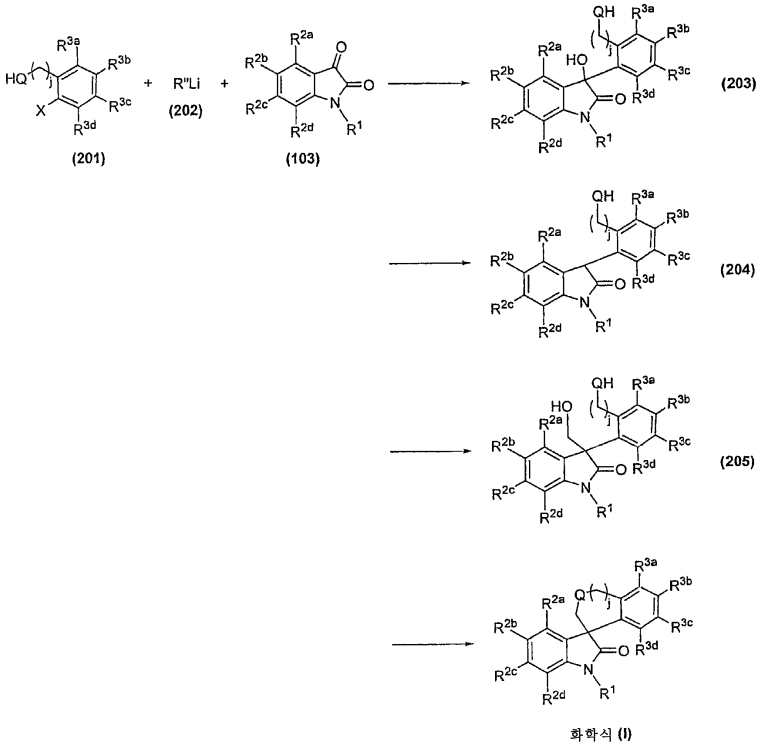
[0746] <반응식 1.6>



[0747]

[0748] 별법으로, Q가 -O-이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 2에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 아래 열거된 바와 같이, 화학식 (201)의 화합물을 저온에서 화학식 (202)의 리튬 시약 (예컨대, n-BuLi 등)으로 처리한 후에 용매 (예컨대, THF 등) 중에서 화학식 (103)의 이사틴 화합물의 케토-카르보닐 기와 반응시켜 화학식 (203)의 옥스인돌을 수득한다. 화학식 (204)의 화합물은 화학식 (203)의 화합물을 실란 (예컨대, 트리에틸실란)으로 처리하여 옥스인돌의 C-3 위치의 히드록실기를 제거한 후에 수득한다. 화학식 (204)의 화합물은 또한 화학식 (203)의 화합물을 $SOCl_2/NEt_3$으로 처리한 후에 Zn 분진으로 환원시켜 수득할 수 있다. 화학식 (204)의 화합물을 실릴 화합물 (예컨대, 트리메틸실릴 클로라이드 등)로 처리하여 실릴 에테르 중간체를 생성하고, 이를 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트 및 포름알데히드로 처리하여 화학식 (205)의 화합물을 수득한다. 별법으로, 화학식 (205)의 화합물은 화학식 (204)의 화합물을 염기 (예컨대, LiOH, iPr_2NH 또는 LDA 등)로 처리하고, 이후에 포름알데히드와 반응시켜 수득할 수 있다. 미쯔노부 반응을 통한 분자내 고리화에 의해 Q가 -O-이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0749] <반응식 2>

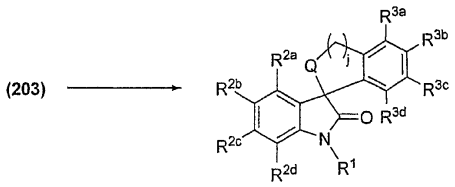


화학식 (I)

[0750]

[0751] 별법으로, Q가 -O- 또는 -S-이고, k가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 3에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있으며, 여기서 미쯔노부 반응을 통한 화학식 (203)의 화합물의 분자내 고리화에 의해 Q가 -O- 또는 -S-이고, k가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0752] <반응식 3>



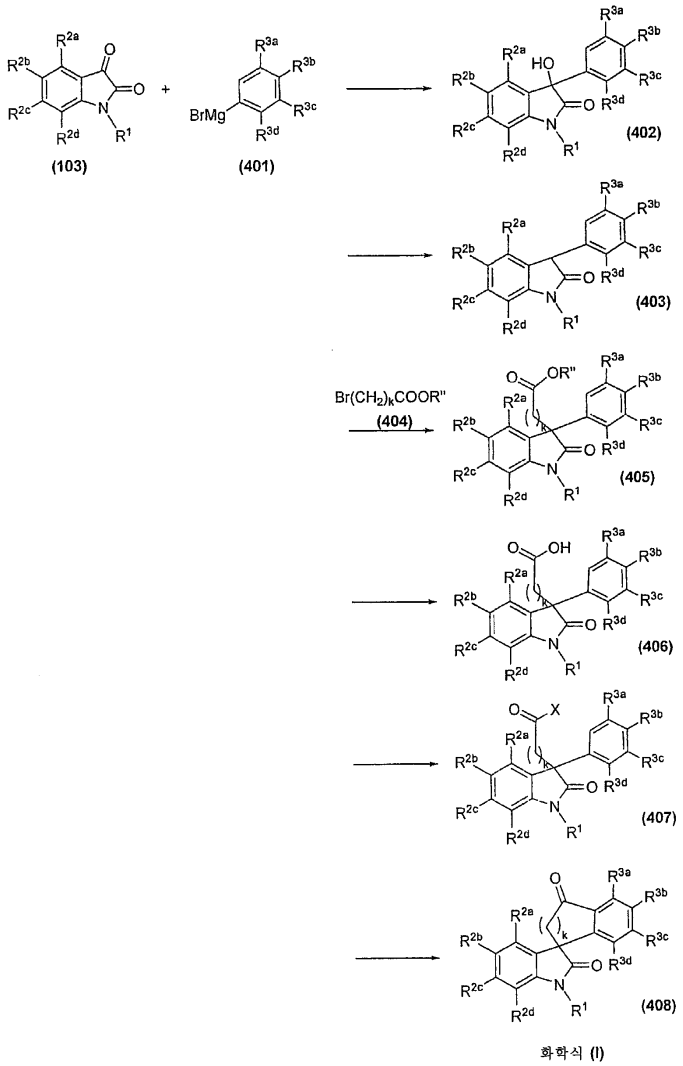
화학식 (I)

[0753]

[0754] 별법으로, Q가 -C(O)-, -(CH_2)- 또는 -(CF_2)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 4에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 하기 열거된 바와 같이, 화학식 (401)의 그리냐르 시약을 용매 (예컨대, 염화메틸린 또는 톨루엔 등) 중에서 화학식 (103)의 이사틴 화합물의 케토-카르보닐 기와 반응시켜 화학식 (402)의 옥스인돌을 수득한다. 화학식 (403)의 화합물은 화학식 (402)의 화합물을 실란 (예컨대, 트리에틸실란)으로 처리하여 옥스인돌의 C-3 위치의 히드록실기를 제거한 후에 수득한다. 화학식 (403)의 화합물은 또한 화학식 (402)의 화합물을 $SOCl_2/NEt_3$으로 처리한 후에 Zn 분진으로 환원시켜 수득할 수 있다. 화학식 (403)의 화합물을 옥스인돌 고리의 C-3 위치에서 화학식 (404)의 화합물로 알킬화시켜 화학식 (405)의 화합물을 수득하고, 이를 비누화시켜 화학식 (406)의 카르복실산을 생성한다. 이어서, 상기 카르복실산을 당업자에게 공지된 절차에 따라 화학식 (407)의 산 클로라이드로 전환시킨다. 루이스산 (예컨대, 염화주석(IV) 등)의 존재하의 분자내 고리화를 통해 Q가 -C(O)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다. 이 화학식 I의 화합물의 카르보닐기를 실란 (예컨대, 트리에틸실란) 또는 당업자에게 공지된 다른 시약을 사용하여 제거함으로써 Q가 -CH_2-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득한다. 화학식 I의 화합물 (408)의 카르보닐기를 플루오르화 시약 (예컨대, 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 등)과 반응시켜 Q가 -CF_2-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 디플루오로 화합물을 형성한다. 화학식 I의 화합물 (408)의 카르보닐기를 환원제 (예컨대, 수소화붕소나트륨 등)로 환원시켜 Q가 -CH(OH)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 히드록시 화합물

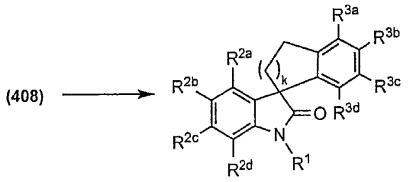
을 제공한다. 당업자에게 공지된 방법에 의해 화학식 I의 히드록시 화합물을 추가로 알킬화시켜 Q가 -CH(OR^5)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 알킬화된 화합물을 제공한다.

[0755] <반응식 4>

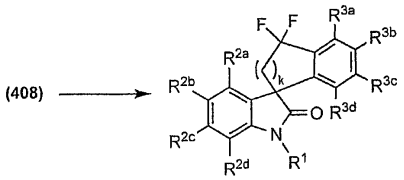


화학식 (I)

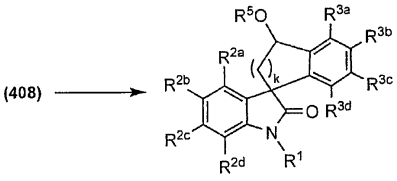
[0756]



화학식 (I)



화학식 (I)

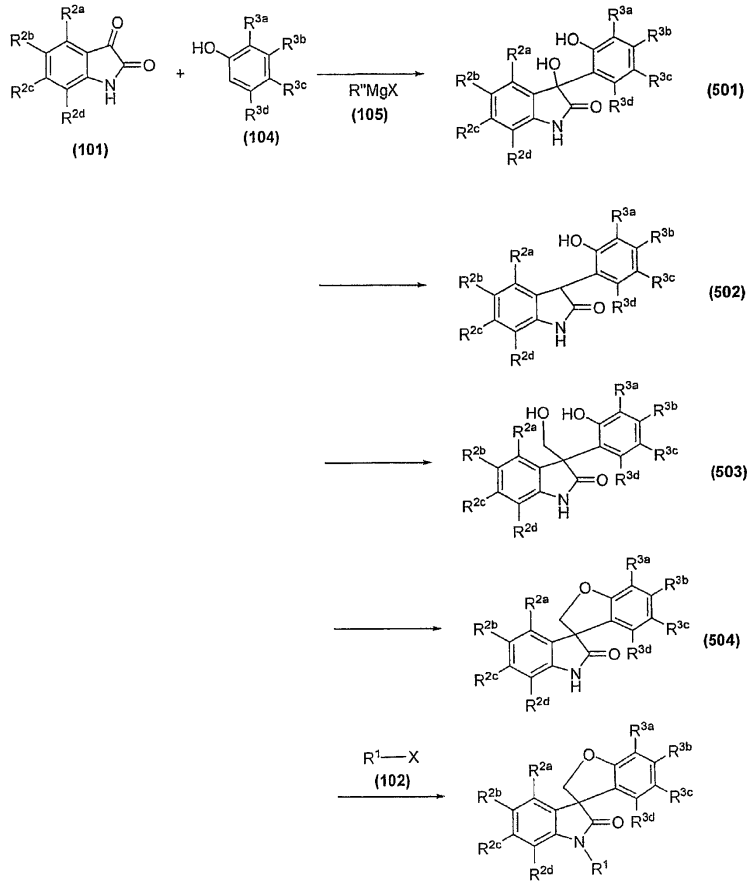


화학식 (I)

[0757]

[0758] 별법으로, Q가 -O-이고, j가 0이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 5에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 아래 열거된 바와 같이, 화학식 (104)의 페놀 화합물을 저온 (0 ℃)에서 화학식 (105)의 그리냐르 시약으로 처리하여 페녹시마그네슘 할라이드 중간체를 형성하고, 이를 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌 또는 톨루엔 등) 중에서 화학식 (101)의 이사틴 화합물의 케토-카르보닐기와 반응시켜 화학식 (501)의 헤테로시클릭 화합물을 수득한다. 화학식 (502)의 화합물은 화학식 (501)의 화합물을 실란 (예컨대, 트리에틸실란)으로 처리하여 헤테로시클릭 화합물의 히드록실기를 제거한 후에 수득할 수 있다. 화학식 (502)의 화합물은 또한 화학식 (501)의 화합물을 $SOCl_2/NEt_3$으로 처리한 후에 Zn 분진으로 환원시켜 수득할 수 있다. 화학식 (502)의 화합물을 실릴 화합물 (예컨대, 트리메틸실릴 클로라이드 등)로 처리하여 실릴 에테르 중간체를 형성하고, 이를 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트 및 포름알데히드로 처리하여 화학식 (503)의 화합물을 수득한다. 별법으로, 화학식 (503)의 화합물은 화학식 (502)의 화합물을 염기 (예컨대, LiOH, iPr_2NH 또는 LDA 등)로 처리하고, 이후에 포름알데히드와 반응시켜 수득할 수 있다. 미쯔노부 반응을 통한 분자내 고리화에 의해 화학식 (504)의 화합물을 수득하고, 이를 화학식 (102)의 클로로 또는 브로모 화합물로 알킬화시켜 Q가 -O-이고, j가 0이고, k가 1인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

[0759] <반응식 5>

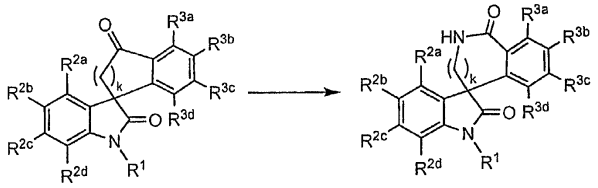


화학식 (I)

[0760]

[0761] 별법으로, Q가 -NHC(O)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 6에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 아래 열거된 바와 같이, 케톤 화합물 (408)을 산 (예컨대, 트리플루오로아세트산 등) 중에서 아지드 (예컨대, 나트륨 아지드 등)로 처리하여 Q가 -NHC(O)-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 슈미트(Schmidt) 반응 생성물을 제공한다.

[0762] <반응식 6>

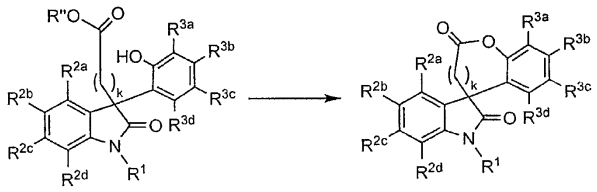


(408) 화학식 (I)

[0763]

[0764] 별법으로, Q가 -C(O)O-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 아래 반응식 7에 기재된 바와 같은 일반적 절차에 따라 합성될 수 있다. 아래 열거된 바와 같이, 화학식 (701)의 화합물 (반응식 4에 기재된 바와 같은 화학식 (405)의 화합물에 대한 합성법과 유사한 절차에 따라 수득할 수 있음)을 혼합 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란 또는 메탄올 등 + 물) 중에서 염기 (예컨대, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 등)로 처리하여 Q가 -C(O)O-이고, j가 0인 본 발명의 화학식 I의 락톤 생성물을 형성한다.

[0765] <반응식 7>



[0766]

[0767] <실시예>

[0768] 하기 제조예는 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 중간체에 관한 것이고, 하기 실시예는 화학식 I의 화합물에 관한 것이며, 이들 제조예 및 실시예에서 제시된 화합물 번호는 상기 반응식에서의 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[0769] 제조예 1

[0770] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0771] A. 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌의 합성

[0772] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (50.0 mL) 중 수소화나트륨 (2.54 g, 66.3 mmol, 광유 중 60% 분산액)의 혼합물에 4-브로모인돌 (10.0 g, 51.0 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 후에, 1-브로모펜탄 (9.25 g, 61.2 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반하고, 염수 용액 (20.0 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에테르 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산 (100%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (13.3 g, 98%)을 황색 오일로 수득하였다.

[0773] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3, 129.2, 128.4, 122.2, 122.1, 114.9, 108.7, 101.3, 46.8, 29.9, 29.1, 22.3, 13.9.

[0774] B. 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0775] 무수 디메틸술폭시드 (350 mL) 중 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌 (25.0 g, 93.9 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (50.2 g, 282 mmol)를 30 분 동안에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 가열하였으며, 이 때 내부 온도는 120 ℃까지 증가하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/물 (1/1, 600 mL)에 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3×500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (3×500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (25.7 g, 92%)을 황색 고체로 수득하였다.

[0776] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.9, 157.2, 152.6, 138.4, 128.3, 121.7, 116.3, 108.9, 40.4, 28.9, 26.9, 22.3, 13.9.

[0777] C. 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0778] 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 1,3-벤조디옥솔-5-올 (12.8 g, 92.9 mmol)의 용액에 염화이소프로필마그네슘 용액 (50.7 mL, 101 mmol, 에테르 중 2.0 M)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하였으며, 이 때 무색 침전물이 형성되었다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 잔류물을 염화메틸렌 (100 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (100 mL) 중 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온 (25.0 g, 84.5 mmol)의 용액에 캐눌라를 통해 0 ℃에서 10 분 동안에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진

공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트-헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (34.9 g, 97%)을 갈색 고무성 물질로 수득하였다.

[0779] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.55, (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 4H), 0.83 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 152.6, 149.1, 144.8, 141.2, 131.7, 127.7, 127.6, 121.0, 113.8, 108.3, 106.7, 101.7, 101.4, 80.5 40.5, 28.8, 26.7 22.2, 13.9.

[0780] D. 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0781] 디클로로메탄 (100 mL) 중 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (34.9 g, 80.4 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (18.7 g, 161 mmol) 및 트리에틸실란 (18.3 g, 161 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액을 상온에서 3 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 포화 염화암모늄 용액 (50.0 mL), 염수 (3×50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (16.5 g, 49%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[0782] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (dd, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 150.9, 147.6, 145.4, 141.6, 130.3 127.1 126.8, 120.8, 113.3 108.0, 106.7, 101.5, 101.2, 59.9, 48.6, 40.7, 28.9, 26.9, 22.3 13.9; MS (ES+) *m/z* 418.3 (M + 1), 420.3 (M + 1).

[0783] E. 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0784] 무수 디클로로메탄 (150 ml) 중 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (7.50 g, 17.9 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (10.9 g, 108 mmol) 및 클로로트리메틸실란 (7.80 g, 71.8 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (100 ml)으로 희석하였다. 혼합물을 물 (3×50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 THF (150 mL)에 용해시킨 후에 포름알데히드 용액 (4.90 mL, 179 mmol, 물 중 37 중량%) 및 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트 (1.11 g, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 36 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (50.0 mL), 포화 염화암모늄 (50.0 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (6.32 g, 79%)을 보풀형 고체로 수득하였다.

[0785] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.85 (dd, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 4H), 0.83 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 150.3, 147.2, 147.2, 140.5, 129.6, 129.2, 125.6, 118.4, 114.8, 109.2, 106.9, 101.0, 98.2, 62.6, 57.6, 39.9, 28.9, 26.7, 22.2, 13.5 .

[0786] 제조예 2

[0787] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0788] A. 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0789] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (25.0 mL) 중 수소화나트륨 (1.61 g, 41.9 mmol, 광유 중 60% 분산액)의 현탁액에 이사틴 (6.17 g, 41.9 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 후에 (2-브로모에틸)시클로프로판 (문헌 [Maercker, A., et al., Justus Liebigs Ann. Chem. (1972), 759:132-157]) (9.25 g, 61.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 물 (50.0 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (3×50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (6.50 g, 90

%)을 점성 고무질로 수득하였다.

[0790] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 1H), 0.44-0.38 (m, 2H), 0.05-0.02 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.7, 158.2, 151.2, 138.4, 125.4, 123.6, 117.5, 110.3, 40.3, 32.2, 8.6, 4.3.

[0791] B. 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0792] THF (20.0 mL) 중 1,3-벤조디옥솔-5-올 (1.25 g, 9.06 mmol)의 용액에 염화이소프로필마그네슘 용액 (4.53 mL, 9.06 mmol, THF 중 2.0M)을 0 ℃에서 5 분 동안에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였으며, 이 때 무색 침전물이 형성되었다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 잔류물을 디클로로메탄 (20.0 mL)에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (20.0 mL) 중 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온 (1.77 g, 8.23 mmol)의 용액을 상기 용액에 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (30.0 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 물 (3×25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (2.22 g, 76%)을 무색 고체로 수득하였다.

[0793] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.87-3.63 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 2H), 0.68-0.55 (m, 1H), 0.41-0.27 (m, 2H), -0.02-(-0.07) (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.1, 152.4, 148.8, 142.7, 141.3, 130.3, 129.1, 126.3, 123.7, 117.3, 109.5, 106.9, 101.9, 101.4, 79.3, 40.6, 32.2, 8.6, 4.3, 4.2; MS (ES+) *m/z* 337.6 (M - 17).

[0794] C. 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0795] 디클로로메탄 (30.0 mL) 중 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (2.22 g, 6.27 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.12 g, 18.8 mmol) 및 트리에틸실란 (2.14 g, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 갈색 용액을 상온에서 0.5 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고, 물 (3×50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (20/80)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (1.69 g, 80%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[0796] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21-9.10 (br, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 1H), 0.43-0.30 (m, 2H), 0.09-0.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 151.3, 147.6, 144.1, 141.5, 128.7, 126.2, 123.1, 115.2, 109.5, 109.4, 106.5, 101.5, 101.2, 47.4, 40.5, 32.2, 8.6, 4.3, 4.2; MS (ES+) *m/z* 338.3 (M + 1).

[0797] D. 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0798] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (53%). R_f = 0.28 (EtOAc/헥산, 1/1).

[0799] 제조예 3

[0800] 에틸 [3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[0801] A. 에틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성

[0802] (2-브로모에틸)시클로프로판을 에틸 브로모아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 분말로 수득하였다 (79%).

[0803] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.54 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.26 (t, 3H); MS(ES+) *m/z* 256.2 (M + 23).

[0804] B. 에틸 [3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[0805] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (95%).

[0806] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.19 (t, 3H); MS (ES-) *m/z* 370.2 (M - 1).

[0807] C. 에틸 [3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[0808] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (84%).

[0809] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 5.84 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 378.2 (M + 23).

[0810] D. 에틸 [3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[0811] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다.

[0812] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 7.17-6.85 (m, 5H), 6.22 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.56-4.08 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 1.18 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 408.1 (M + 23).

[0813] 제조예 4

[0814] 메틸 3-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0815] A. 메틸 3-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트의 합성

[0816] (2-브로모에틸)시클로프로판을 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (84%).

[0817] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0818] B. 메틸 3-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0819] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 메틸 3-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (96%).

[0820] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.04-6.9 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.83 (dd, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7, 167.0, 151.0, 148.5, 142.1, 141.1, 135.7, 131.6, 130.5, 130.1, 129.1, 129.0, 128.4, 125.5, 123.9, 116.7, 109.7, 106.5, 101.3, 100.5, 78.6, 60.6, 52.4, 43.6; MS (ES+) *m/z* 456.1 (M + 23).

[0821] C. 메틸 3-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0822] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 3-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (98%). MS (ES+) m/z 418.2 (M + 1).

[0823] D. 메틸 3-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0824] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 3-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (81%). MS (ES+) m/z 470.3 (M + 23), 448.3 (M + 1).

[0825] 제조예 5

[0826] 메틸 4-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0827] A. 메틸 4-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트의 합성

[0828] (2-브로모에틸)시클로프로판을 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (84%).

[0829] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 296.1 (M + 1).

[0830] B. 메틸 4-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0831] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 메틸 4-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (79%). MS (ES+) m/z 416.1 (M - 17).

[0832] C. 메틸 4-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0833] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 4-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트로 대체하는 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고체로 수득하였다 (98%). MS (ES+) m/z 418.1 (M + 1).

[0834] D. 메틸 4-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0835] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 4-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (81%). MS (ES+) m/z 448.1 (M + 1).

[0836] 제조예 6

[0837] 2-{3-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-

1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0838] A. 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로필]-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0839] (2-브로모에틸)시클로프로판을 2-(3-브로모프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (92%).

[0840] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.79 (m, 4H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 1.97-1.92 (m, 2H).

[0841] B. 2-{3-[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0842] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-12-일)-프로필]-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (96%).

[0843] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.78 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.86-5.84 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.46-2.45 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 473.4 (M - 17).

[0844] C. 2-{3-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0845] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 2-{3-[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (94%).

[0846] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$,) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.96-3.66 (m, 4H), 2.17-2.04 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 457.0 (M + 1).

[0847] D. 2-{3-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0848] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 2-{3-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 발포성 고체로 수득하였다 (94%).

[0849] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.67-4.13 (m, 5H), 2.18-2.05- (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.6, 168.6, 151.2, 147.8, 143.2, 141.2, 134.2, 134.2, 131.9, 130.0, 128.7, 125.1, 123.2, 113.9, 108.7, 108.3, 101.3, 100.6, 64.9, 58.0, 37.6, 36.1, 26.5; MS (ES+) *m/z* 487.3 (M + 1).

[0850] 제조예 7

[0851] 2-{2-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0852] A. 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0853] (2-브로모에틸)시클로프로판을 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (75%).

[0854] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.78 (m, 4H), 7.65 (td, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25(d, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 321 (M + 1), 343 (M + 23).

[0855] B. 2-{2-[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0856] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-에틸]-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99%).

[0857] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.68 (m, 4H), 7.29 (td, 1H), 7.18-6.96 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.81-4.01 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 441 (M - 17), 458 (M + 23).

[0858] C. 2-{2-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0859] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 2-{2-[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (90%).

[0860] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10.15-10.05 (br, 1H), 8.66-8.58 (m, 4H), 8.07-7.70 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.91-4.56 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 443 (M + 1).

[0861] D. 2-{2-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

[0862] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 2-{2-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온으로 대체하는 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (56%).

[0863] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.97 (s, 1H), 8.72-8.62 (m, 4H), 8.07-7.67 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.79 (t, 1H), 4.88-4.50 (m, 6H); MS (ES+) *m/z* 455 (M - 17), 473 (M + 1), 495 (M + 23).

[0864] 제조예 8

[0865] 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0866] A. 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0867] (2-브로모에틸)시클로프로판을 1,1'-(브로모메틸렌)디벤젠으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (68%). MS (ES+) m/z 336.4 (M + 23).

[0868] B. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0869] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 회백색 분말로 수득하였다 (99%). MS (ES+) m/z 474.5 (M + 23).

[0870] C. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0871] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다 (84%). MS (ES+)

m/z 458.4 (M + 23).

[0872] D. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0873] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (56%). MS (ES+) m/z 488.3 (M + 23).

[0874] 제조예 9

[0875] 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0876] A. 1-[3-(벤질옥시)프로필]-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0877] 4-브로모인돌을 이사틴으로 대체하고 1-브로모펜탄을 벤질 3-브로모프로필 에테르로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 담황색 시럽으로 수득하였다 (95%).

[0878] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-6.92 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H); MS (ES^+) *m/z* 296.3 (M + 1), 318.3 (M + 23).

[0879] B. 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0880] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-[3-(벤질옥시)프로필]-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (70%).

[0881] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 8H), 6.96 (d,), 6.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.86-5.83 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.88-3.73(m, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.06-1.85 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 416.3 (M - 17), 456.3 (M + 23).

[0882] C. 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0883] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (92%).

[0884] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.42-6.95 (m, 9H), 6.56 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.86 (ABq, 1H), 5.81(ABq, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 418.3 (M + 1).

[0885] D. 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0886] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (93%). MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1).

[0887] 제조예 10

[0888] 메틸 2-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0889] A. 메틸 2-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트의 합성

[0890] (2-브로모에틸)시클로프로판을 메틸 2-(브로모메틸)벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (68%).

[0891] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0892] B. 메틸 2-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0893] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 메틸 2-[(2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)메틸]벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (97%).

[0894] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (td, 1H), 6.96-6.83 (m, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.95-5.86 (m, 2H), 5.31-5.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 456.1 (M + 23).

[0895] C. 메틸 2-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0896] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 2-{[3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (100%).

[0897] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.93-5.86 (m, 2H), 5.34-5.12 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 418.2 (M + 1).

[0898] D. 메틸 2-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트의 합성

[0899] THF (500 mL) 중 메틸 2-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트 (17.1 g, 40.0 mmol) 및 파라포름알데히드 (10.3 g, 330 mmol)의 용액을 2 시간 동안 아르곤을 통해 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 용액에 리튬 디이소프로필아미드 용액 (45.1 mL, 2M 용액, 90.0 mmol)을 -78 ℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 THF를 제거한 후에, 에틸 아세테이트 (500 mL)를 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (13.7 g, 75%)을 수득하였다.

[0900] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.53-7.33 (m, 3H), 7.08-6.82 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.93-5.86 (m, 2H), 5.31-5.07 (m, 3H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 448.3 (M + 1).

[0901] 제조예 11

[0902] [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세트산의 합성

[0903] A. 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[0904] (2-브로모에틸)시클로프로판을 1-브로모펜탄으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (85%).

[0905] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.52 (m, 2H), 7.08 (td, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.69 (t, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.88 (t, 3H).

[0906] B. 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0907] THF (50.0 mL) 중 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온 (2.80 g, 12.8 mmol)의 용액에 3,4-(메틸렌디옥시)페닐마그네슘 브로마이드 (14.0 mL, 1M THF 용액, 14.0 mmol)을 -78 ℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (150 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건

조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (3.10 g, 71%)을 오렌지색 오일로 수득하였다.

[0908] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.23 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.92-5.89 (m, 2H), 3.82-3.55 (m, 2H), 3.40 (br, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H).

[0909] C. 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0910] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (90%).

[0911] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 148.1, 147.2, 143.5, 130.0, 129.4, 128.4, 125.1, 122.9, 122.0, 108.7, 108.6, 101.1, 51.9, 40.4, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0.

[0912] D. 메틸 [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세테이트의 합성

[0913] THF (20.0 mL) 중 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.00 g, 3.10 mmol) 및 메틸 브로모아세테이트 (0.44 mL, 4.60 mmol)의 용액을 1 시간 동안 아르곤을 통해 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 수소화나트륨 (0.19 g, 4.60 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (150 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.94 g, 76%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0914] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.06 (td, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 5.90-5.87 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$,) δ 177.8, 170.0, 147.9, 147.0, 143.9, 133.1, 131.3, 128.6, 124.6, 122.3, 119.9, 108.7, 108.1, 107.4, 101.2, 52.8, 51.6, 41.8, 40.4, 29.0, 26.8, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 418.1 (M + 23), 396.1 (M + 1).

[0915] E. [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세트산의 합성

[0916] THF/물 (2/1 부피/부피, 120 mL) 중 메틸 [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세테이트 (5.90 g, 15.0 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.26 g, 28.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 대부분의 THF를 진공하에 제거하고, 물 (150 mL)을 첨가하였다. 용액을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3 부피/부피, 50.0 mL)으로 추출하였다. 수층을 pH 값이 2에 도달할 때까지 1N HCl 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (5.00 g, 88%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0917] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.90-5.86 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 174.0, 148.0, 147.1, 143.4, 132.6, 131.4, 128.7, 124.4, 122.7, 119.8, 108.9, 108.2, 107.2, 101.2, 52.6, 41.5, 40.4, 29.0, 26.6, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 404.0 (M + 23), 382.0 (M + 1).

[0918] 제조예 12

[0919] 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]프로판산의 합성

[0920] A. 메틸 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]프로파노에이트의 합성

[0921] 메틸 브로모아세테이트를 메틸 3-브로모프로피오네이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 11D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (76%).

[0922] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (td, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.89-5.84 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 173.1, 147.9, 146.9, 143.2, 133.5, 131.6, 128.5, 124.9, 122.6, 120.1, 108.7, 108.1, 107.6, 101.1, 55.2, 51.6, 40.2, 32.4, 29.5, 29.1, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 410.1 (M + 1), 432.0 (M + 23).

[0923] B. 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]프로판산의 합성

[0924] 메틸 [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세테이트를 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]프로파노에이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 11E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (92%). MS (ES-) m/z 394.2 (M - 1).

[0925] 제조예 13

[0926] 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0927] A. 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0928] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3,4-디플루오로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (31%).

[0929] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69-9.65 (br, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.57 (m, 3H), 4.18-4.14 (br, 1H), 3.78-3.58 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 330 (M - 17), 370 (M + 23).

[0930] B. 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0931] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (98%).

[0932] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.19 (m, 3H), 7.03-6.68 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 332 (M + 1).

[0933] C. 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0934] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (96%). MS (ES+) m/z 344 (M - 17), 384 (M + 23).

[0935] 제조예 14

[0936] 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0937] A. 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0938] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-플루오로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (53%).

[0939] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42-9.14 (br, 1H), 7.53-6.86 (m, 6H), 6.56-6.48 (m, 1H), 4.58-4.28 (br, 1H), 3.79-3.58 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 312 (M - 17), 352 (M + 23).

[0940] B. 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0941] 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (2.42 g, 7.35 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.00 mL) 및 트리에틸실란 (1.00 mL)을 상온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 15 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (2.10 g, 91%)을 고체로 수득하였다. MS (ES+) m/z 314 (M + 1).

[0942] C. 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0943] THF (20.0 mL) 중 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (2.10 g, 6.70 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (1.76 g, 58.8 mmol) 및 리튬 디이소프로필아미드 (7.35 mL, THF 중 2.0M, 14.7 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후에 염화암모늄 용액 (10.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL)를 첨가하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0944] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55-9.10 (br, 1H), 7.53-6.86 (m, 6H), 6.57-6.49 (m, 1H), 4.74-4.30 (br, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.79-3.60 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 326 (M - 17), 366 (M + 23).

[0945] 제조예 15

[0946] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0947] A. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0948] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-브로모페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (41%).

[0949] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46-9.25 (br, 1H), 7.51-6.80 (m, 7H), 4.73-4.51(br, 1H), 3.79-3.56 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 377 (M - 17), 379 (M - 17), 412 (M + 23), 414 (M + 23).

[0950] B. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0951] 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (2.22 g, 5.64 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.00 mL) 및 트리에틸실란 (1.00 mL)을 상온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 15 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 374 (M + 1), 376 (M + 1).

[0952] C. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0953] 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 14C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 386 (M - 17), 388 (M - 17), 426 (M + 23), 428 (M + 23).

[0954] 제조예 16

[0955] 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0956] A. 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0957] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-클로로-3-플루오로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (33%).

[0958] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.79-3.58 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 346 (M - 17), 386 (M + 23).

[0959] B. 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0960] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99%).

[0961] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0-9.70 (br, 1H), 7.45-7.18 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 348 (M + 1).

[0962] C. 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0963] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (46%). MS (ES+) m/z 360 (M - 17), 400 (M + 23).

[0964] 제조예 17

[0965] 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0966] A. 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0967] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3-클로로-4-플루오로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (14%). MS (ES+) m/z 346 (M - 17), 386 (M + 23).

[0968] B. 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0969] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

[0970] C. 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0971] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (2 단계에서 50%). MS (ES+) m/z 360 (M - 17), 400 (M + 23).

[0972] 제조예 18

[0973] 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0974] A. 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0975] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3,4-디클로로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (26%).

[0976] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.31-4.12 (br, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 363 (M - 17), 403 (M + 23).

[0977] B. 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0978] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (86%).

[0979] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0-9.50 (br, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (td, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.04(s, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 348 (M + 1).

[0980] C. 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0981] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 376 (M - 17), 416 (M + 23).

[0982] 제조예 19

[0983] 3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0984] A. 3-히드록시-3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0985] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 α,α,α-트리플루오로크레졸로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (46%).

[0986] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.21 (td, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.82-3.59 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 362 (M - 17), 402 (M + 23).

[0987] B. 3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0988] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-히드록시-3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (78%).

[0989] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.00 (br, 1H), 7.43-7.14 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.11(s, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 364 (M + 1).

[0990] C. 3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0991] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 376 (M- 17), 416 (M + 23).

[0992] 제조예 20

[0993] 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0994] A. 3-(5-브로모-2-히드록시-4-메톡시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0995] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-브로모-3-메톡시페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (48%).

[0996] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.13-4.03 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.57 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 402 (M - 17), 404 (M - 17), 442 (M + 23), 444 (M + 23).

[0997] B. 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[0998] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시-4-메톡시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (83%).

[0999] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78-9.20 (br, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 326 (M + 1).

[1000] C. 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1001] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (41%).

[1002] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 338 (M - 17), 378 (M + 23).

[1003] 제조예 21

[1004] 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1005] A. 에틸 [3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1006] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 5-인다놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (84%).

[1007] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (ABq, 2H), 4.32-4.25 (br, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.27 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 350 (M - 17), 390 (M + 23).

[1008] B. 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1009] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[1010] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50-7.90 (br, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.38 (td, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.48 (ABq, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.25 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 352 (M + 1).

[1011] C. 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1012] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 364 (M - 17), 404 (M + 23).

[1013] 제조예 22

[1014] 에틸 [3-(히드록시메틸)-3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1015] A. 에틸 [3-히드록시-3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1016] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (81%).

[1017] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.45 (ABq, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.18-4.14 (br, 1H), 2.73-2.47 (m, 4H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.24 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 364 (M - 17), 404 (M + 23)

[1018] B. 에틸 [3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1019] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-히드록시-3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[1020] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.32 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.47 (ABq, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.76-2.44 (m, 4H), 1.78-1.64 (m, 4H), 1.24 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 366 (M + 1).

[1021] C. 에틸 [3-(히드록시메틸)-3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1022] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 378 (M - 17), 418 (M + 23).

[1023] 제조예 23

[1024] 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1025] A. 에틸 (4-브로모-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성

[1026] 이사틴을 4-브로모이사틴으로 대체하고 (2-브로모에틸)시클로프로판을 에틸 브로모아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (68%).

[1027] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (t, 1H), 7.27(dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.27 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 312 (M + 1), 314 (M + 1), 334 (M + 23), 336 (M + 23).

[1028] B. 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1029] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (4-브로모-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3,4-디플루오로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (42%). MS (ES+) m/z 424 (M - 17), 426 (M - 17), 464 (M + 23), 466 (M + 23).

[1030] C. 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1031] 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (0.90 g, 2.00 mmol), 트리에틸실란 (2.00 mL, 12.2 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.94 mL, 12.2 mmol)의 혼합물을 90 ℃에서 2 일 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/3)를 수행하여 표제 화합물 (0.37 g, 43%)을 수득하였다.

[1032] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.22 (m, 3H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 426.4 (M + 1), 428.4 (M + 1).

[1033] D. 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1034] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (83%). MS (ES+) m/z 456.3 (M + 1), 458.3 (M + 1).

[1035] 제조예 24

[1036] 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1037] A. 6-(벤질옥시)-2,2-디메틸벤조푸란-3(2H)-온의 합성

[1038] DMF (50.0 mL) 중 6-(벤질옥시)벤조푸란-3(2H)-온 (문헌 [Adams, J.L., et al., J. Med. Chem. (1996), 39(26):5035-46]) (1.60 g, 6.67 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.59 g, 14.7 mmol) 및 요오도메탄 (1.46 mL, 23.3 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (50.0 mL)으로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/10)를 수행하여 표제 화합물 (0.85 g, 47%)을 수득하였다.

[1039] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.69 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.43 (s, 6H); MS (ES+) *m/z* 269.5 (M + 1).

[1040] B. 2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-올의 합성

[1041] 메탄올 (100 mL) 중 6-(벤질옥시)-2,2-디메틸벤조푸란-3(2H)-온 (0.85 g, 3.20 mmol)의 용액에 수산화팔라듐 (0.22 g, 20 중량% 로딩, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 psi의 수소하에 16 시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5)를 수행하여 표제 화합물 (0.46 g, 88%)을 수득하였다.

[1042] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (d, 1H), 6.30-6.21 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).

[1043] C. 에틸 [4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1044] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (4-브로모-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 498.5 (M + 23), 500.5 (M + 23).

[1045] D. 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1046] 디클로로메탄 (50.0 mL) 중 에틸 [4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (1.32 g, 2.80 mmol), 트리에틸실란 (2.00 mL, 12.2 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.94 mL, 12.2 mmol)의 혼합물을 35 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/3)를 수행하여 표제 화합물 (1.04 g, 81%)을 수득하였다.

[1047] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.15 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.50-6.36 (br, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 460.5 (M + 1), 462.5 (M + 1).

[1048] E. 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1049] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (25%). MS (ES+) m/z 490.5 (M + 1), 492.5 (M + 1).

[1050] 제조예 25

[1051] 3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-올의 합성

[1052] A. 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)벤젠의 합성

[1053] DMF (150 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모페놀 (문헌 [Simas, A.B.C., et al., Synthesis, (1999):1017-21]) (8.15 g, 29.3 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (4.46 g, 32.2 mmol)을 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30 분 동안 교반한 후에 3-브로모-2-메틸프로펜 (3.35 mL, 32.2 mmol)을 0 ℃에서 30 분 동안 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄 (50 mL)으로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/20)를 수행하여 표제 화합물 (10.0 g, 94%)을 수득하였다.

[1054] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.29 (m, 5H), 6.53 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.15-4.94 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 1.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1, 155.6, 140.1, 136.5, 133.1, 128.6, 128.1, 127.5, 112.9, 107.2, 103.3, 102.0, 72.4, 70.3, 19.3.

[1055] B. 6-(벤질옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란의 합성

[1056] 벤젠 (400 mL) 중 4-(벤질옥시)-1-브로모-2-(2-메틸알릴옥시)벤젠 (5.00 g, 15.1 mmol)의 용액에 수소화트리부틸주석 (7.42 mL, 27.2 mmol) 및 과산화벤조일 (0.70 g, 2.90 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 밤새 환류시켰다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/20)를 수행하여 표제 화합물 (3.48 g, 91%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 255.6 (M + 1).

[1057] C. 3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-올의 합성

[1058] 메탄올 (200 mL) 중 6-(벤질옥시)-3,3-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란 (3.48 g, 13.7 mmol)의 용액에 Pd/C (1.45 g)를 첨가하고, 혼합물을 40 psi의 수소하에 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/7)를 수행하여 표제 화합물 (1.66 g, 74%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 165.4 (M + 1).

[1059] 제조예 26

[1060] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1061] A. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1062] 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-5-올 (문헌 [Alabaster, R.J., et al., Synthesis (1988), 12:950-2])로 대체하고 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 472.2 (M + 23).

[1063] B. 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1064] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 434.4 (M + 1).

[1065] C. 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1066] THF (50.0 mL) 중 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.01 g, 2.30 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (1.00 g, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 통해 아르곤을 1 시간 동안 버블링시킨 후에, 디이소프로필아민 (1.00 g, 10.0 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 (2×50.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 0.67 g (65%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 486.4 (M + 23).

[1067] 제조예 27

[1068] 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1069] A. 에틸 2-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트의 합성

[1070] THF (300 mL) 중 tert-부틸 3-메톡시페닐카르바메이트 (25.6 g, 0.11 mol)의 용액에 n-BuLi (0.25 mol, 펜탄 중 1.6M 용액)를 -78 ℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, -78 ℃로 다시 냉각시킨 후에 디에틸 옥살레이트 (20.1 g, 0.14 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 45 분 동안 교반하고, 상온에서 1 시간 동안 교반하고, 1N HCl로 켄칭하였다. 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 3.70 g (회수된 출발 물질을 기준으로 27%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 324.3 (M + 1).

[1071] B. 4-메톡시-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1072] 에틸 2-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트 (3.70 g, 110 mmol) 및 10% H_2SO_4 (100 mL)의 혼합물을 100 ℃에서 10 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에테르 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 에테르 용액을 물 (2×50.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 0.37 g (19%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 200.1 (M + 23).

[1073] C. 4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1074] 4-브로모인돌을 4-메톡시-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1-브로모펜탄을 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (26%). MS (ES+) m/z 348.2 (M + 23).

[1075] D. 3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1076] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득

하였다 (56%). MS (ES+) m/z 486.4 (M + 23).

[1077] E. 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1078] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (86%). MS (ES+) m/z 448.4 (M + 1).

[1079] F. 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1080] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 26C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (64%). MS (ES+) m/z 500.4 (M + 23).

[1081] 제조예 28

[1082] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1083] A. 4,7-디클로로-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1084] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 수소화나트륨 (0.17 g, 6.94 mmol, 광유 중 60% 분산액)의 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 4,7-디클로로-1H-인돌-2,3-디온 (1.00 g, 4.60 mmol)의 용액을을 0 ℃에서 첨가하였다. 갈색 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 후에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 1-브로모펜탄 (0.84 g, 5.55 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 습윤 에틸 에테르 (30.0 mL)에 부었다. 유기층을 분리한 후에, 이를 물 (2×20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 고무성 잔류물을 진공하에 건조시키고, 고체를 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (0.98 g, 98%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 286.2 (M + 1).

[1085] B. 4,7-디클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1086] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4,7-디클로로-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (68%).

[1087] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, br, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.21 (s, br, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 4H), 0.84 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 408.2 (M - 17).

[1088] C. 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1089] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4,7-디클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (72%).

[1090] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.23 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 409.2 (M + 1).

[1091] D. 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1092] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고무성 고체로 수득하였다 (94%). MS (ES+) m/z 439.3 (M + 1).

[1093] 제조예 29

[1094] 에틸 2-(4-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소인돌린-1-일)아세테이트의 합성

[1095] A. 에틸 (4-클로로-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성

[1096] 이사틴을 4-클로로-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 (2-브로모에틸)시클로프로판을 에틸 브로모아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (95%).

[1097] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.27 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 268.6 (M + 1).

[1098] B. 에틸 [4-클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1099] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (4-클로로-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (75%).

[1100] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (br, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.46 (d, 2H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.08-2.88 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 387.8 (M - 17).

[1101] C. 에틸 [4-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1102] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (75%).

[1103] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.54-4.42 (m, 4H), 4.19 (q, 2H), 3.11-2.90 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 388.8 (M + 1).

[1104] D. 에틸 [4-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1105] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고무성 고체로 수득하였다 (99%). MS (ES+) m/z 418.7 (M + 1).

[1106] 제조예 30

[1107] 3-히드록시-3-[6-(히드록시메틸)-1,3-벤조디옥솔-5-일]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1108] THF (45.0 mL) 중 (6-브로모-1,3-벤조디옥솔-5-일)메탄올 (문헌 [Mann, J., et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1984):2081-8]) (1.27 g, 5.50 mmol)의 용액에 n-BuLi (5.00 mL, 2.0M, 10.0 mmol)를 -75 ℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -75 ℃에서 45 분 동안 교반한 후에 THF (20.0 mL) 중 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온 (1.00 g, 4.60 mmol)의 용액을 -75 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 12 시간 동안 교반하고, 염화암모늄 용액 (5.00 mL)으로 켄칭하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 더 첨가하고, 분리하였다. 유기층을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 50% EtOAc:헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.29 g, 25%)을 고체로 수득하였다.

[1109] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.24 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.81(s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.90-5.87 (m, 2H), 4.77 (dd, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 147.4, 147.2, 142.8, 133.5, 132.2, 131.1, 130.1, 125.3, 123.8, 111.4, 109.2, 108.1, 101.5, 79.5, 64.7, 40.4, 29.0, 26.8, 22.3, 13.9; MS (ES+) *m/z* 352.1 (M - 17).

[1110] 제조예 31

[1111] 에틸 [1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세테이트의 합성

[1112] A. 1-헥실-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1113] (2-브로모에틸)시클로프로판을 n-브로모헥산으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 점성 고무질로 수득하였다 (90%).

[1114] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.51 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.68 (t, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 6H), 0.85 (t, 3H).

[1115] B. 1-헥실-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1116] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-헥실-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (53%).

[1117] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (br, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.84-5.82 (m, 2H), 4.58 (br, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 6H), 0.84-0.80 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 152.3, 148.8, 142.5, 141.3, 130.3, 129.2, 126.1, 123.7, 117.2, 109.5, 106.8, 101.9, 101.4, 79.2, 40.4, 31.3, 27.1, 26.4, 22.4, 13.9; MS (ES+) *m/z* 352.5 (M - 17).

[1118] C. 1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1119] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-헥실-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (98%).

[1120] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.13 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.37-1.19 (m, 6H), 0.83 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 354.2 (M + 1).

[1121] D. 에틸 [1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세테이트의 합성

[1122] THF (10.0 mL) 중 디이소프로필아민 (1.14 g, 11.0 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (7.00 mL, 11.0 mmol, 헥산 중 1.6M 용액)을 -75 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -75 ℃에서 30 분 동안 교반하고, THF (20.0 mL) 중 1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 용액에 -75 ℃에서 서서히 첨가하였다. -75 ℃에서 30 분 더 교반한 후에, 에틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 18 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 수성 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 (25.0 mL), 염수 (50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 40% EtOAc/헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.19 g, 8%)을 오일로 수득하였다. MS (ES+) m/z 440.5 (M + 1).

[1123] 제조예 32

[1124] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1125] A. 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1126] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4-브로모이사틴으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 베이지색 고체로 수득하였다 (95%).

[1127] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.43 (br, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.88 (d, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.0, 148.7, 147.0, 145.8, 139.5, 131.3, 130.8, 125.4, 118.8, 118.4, 109.4, 108.9, 101.0, 97.4, 76.6; MS (ES+) *m/z* 366.4 (M + 1), 364.5 (M + 1).

[1128] B. 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1129] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 크림색 고체로 수득하였다 (95%). MS (ES+) m/z 348.5 (M + 1), 346.3 (M + 1).

[1130] C. 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1131] 1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하고 에틸 브로모아세테이트를 파라포름알데히드로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 31D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (70%).

[1132] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (br, 1H), 7.13-6.95 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 5.16-4.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.8, 150.4, 147.1, 146.8, 139.8, 130.2, 129.3, 125.8, 117.7, 115.8, 109.3, 107.9, 101.2, 97.6, 63.5, 57.4.

[1133] 제조예 33

[1134] 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1135] A. 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1136] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4-브로모이사틴으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (78%).

[1137] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.49 (1H), 7.04 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.35 (br, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.05 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.4, 160.2, 154.0, 145.7, 131.6, 130.7, 125.5, 125.4, 118.9, 117.7, 116.1, 108.8, 96.8, 76.9, 71.8, 29.1; MS (ES-) *m/z* 344.4 (M - 17), 360.4 (M - 1).

[1138] B. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1139] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고체로 수득하였다 (62%). MS (ES+) m/z 346.5 (M + 1), 348.5 (M + 1).

[1140] C. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1141] 1-헥실-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하고 에틸 브로모아세테이트를 파라포름알데히드로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 31D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 추가의 반응에 직접 사용하였다.

[1142] 제조예 34

[1143] 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1144] A. 4-브로모-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1145] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 4-브로모이사틴 (8.94 g, 39.5 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (3.34 g, 86.9 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 0 ℃에서 나누어 첨가하였다. 갈색 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 후에, N,N-디메틸포름아미드 중 수소화나트륨 (1.52 g, 39.5 mmol, 광유 중 60% 분산액)으로 중화시킨 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드 (10.0 g, 39.5 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (3×100 mL)로 추출하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (5×200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (10.6 g, 85%)을 갈색 고체로 수득하였다.

[1146] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.04 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 180.5, 157.3, 154.2, 152.3, 149.5, 138.4, 137.5, 128.6, 123.3, 122.3, 121.5, 116.4, 110.3, 45.8.

[1147] B. 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1148] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4-브로모-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (91%). mp > 225 ℃.

[1149] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.70 (dt, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (br, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.06 (d, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 160.4, 156.3, 153.8, 149.6, 146.1, 137.5, 130.9, 130.8, 126.5, 125.8, 123.1, 121.5, 118.8, 117.3, 116.4, 108.3, 96.7, 76.6, 71.9, 45.7, 29.1; MS (ES+) *m/z* 455.4 (M + 1), 437.4 (M - 17).

[1150] C. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1151] 무수 디클로로메탄 (25.0 mL) 중 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.12 g, 2.48 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.40 mL, 9.91 mmol) 및 $SOCl_2$ (0.40 mL, 4.96 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 물 (30.0 mL)로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 물 (3×30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 고무성 물질을 수득하였다. 잔류물을 아세트산/테트라히드로푸란 (3.00 mL/22.0 mL)에 용해시킨 후에 아연 분진 (0.81 g, 12.4 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과한 후에, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시키고, 물 (3×30.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (1.50 g, 77%)을 고무성 물질로 수득하였다. MS (ES+) m/z 437.3 (M + 1).

[1152] D. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1153] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (34%), MS (ES+) m/z 468.4 (M + 1).

[1154] 제조예 35

[1155] 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1156] A. 5-플루오로-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1157] 이사틴을 5-플루오로이사틴으로 대체하고 (2-브로모에틸)시클로프로판을 2-)브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 적색 고체로 수득하였다 (59%).

[1158] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54-7.50 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.99 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 182.4 (d), 160.7, 158.5 (d), 157.5, 153.0 (d), 146.5 (d), 139.9 (q), 124.3, 119.3 (d), 114.5 (d), 112.7 (d), 112.0 (d), 110.5, 36.8.

[1159] B. 5-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1160] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 5-플루오로-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다 (66%).

[1161] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.21 (s,1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.90 (d, 2H), 4.96 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.7, 160.57, 157.4, 154.0, 148.6, 147.4, 140.1 (m), 139.6 (m), 134.7 (d, $^2J_{CF}$ = 29.4 Hz), 121.3, 119.5, 117.7, 115.1 (d, $^1J_{CF}$ = 92.1 Hz), 114.5, 111.8 (d, $^1J_{CF}$ = 97.5 Hz), 109.7, 109.6, 107.2, 101.3, 97.8, 75.1, 36.9; MS (ES+) *m/z* 450.3 (M + 1)

[1162] C. 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1163] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 5-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 담황색 고체로 수득하였다 (72%).

[1164] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.87 (d, 2H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.84 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.1, 160.5, 157.4, 153.9, 150.5, 147.5, 140.2, 139.6, 139.1, 132.3 (d, $^2J_{CF}$ = 33.3 Hz), 115.3, 114.5 (m), 114.2, 113.9, 111.9 (d, $^1J_{CF}$ = 98.7 Hz), 109.9, 109.7 (d, $^2J_{CF}$ = 32.7 Hz), 101.3, 98.3, 48.5, 36.8; MS (ES+) *m/z* 436.2 (M + 1).

[1165] D. 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1166] 테트라히드로푸란 (84.0 mL) 및 물 (10.0 mL) 중 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (3.64 g, 8.41 mmol), 파라포름알데히드 (2.52 g, 84.1 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물 (1.06 g, 25.2 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거한 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시키고, 10% 수성 HCl (3×25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.65 g, 59%)을 무색 고체로 수득하였다.

[1167] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 5.09 (br, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.01(ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.1, 160.5; MS (ES+) *m/z* 466.2 (M + 1), 448.2 (M - 17).

[1168] 제조예 36

[1169] tert-부틸-(2-클로로메틸-5-트리플루오로메틸티오펜-3-일옥시)디메틸실란의 합성

[1170] A. 메틸 3-tert-부틸디메틸실라닐옥시-5-트리플루오로메틸-2-티오펜카르복실레이트의 합성

[1171] N,N-디메틸포름아미드 (50.0 mL) 중 메틸 3-히드록시-5-트리플루오로메틸-2-티오펜카르복실레이트 (문헌 [Karp, G.M., et al., Synthesis (2000), 8:1078-1080]) (19.4 g, 85.8 mmol)의 용액에 0 ℃에서 이미다졸 (8.77 g, 129 mmol)을 첨가한 후에 tert-부틸 디메틸실릴 클로라이드 (19.4 g, 129 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이미다졸 (7.50 g) 및 tert-부틸 디메틸실릴 클로라이드 (10.5 g)를 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 더 교반하고, 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에테르 (3×500 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 물 (3×500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (1/9)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (26.5 g, 90%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1172] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.21 (s, 6H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.5, 155.5, 133.7, 133.2, 123.6 (q, $^1J_{CF}$ = 14.4 Hz), 119.8, 51.9, 25.4, 18.2, -4.6.

[1173] B. [3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-5-트리플루오로메틸-2-일]메탄올의 합성

[1174] 무수 에테르 (75.0 mL) 중 수소화리튬 알루미늄 (1.67 g, 43.9 mmol)의 혼합물에 무수 에테르 (25.0 mL) 중 메틸 3-tert-부틸디메틸실라닐옥시-5-트리플루오로메틸-2-티오펜카르복실레이트 (10.0 g, 29.3 mmol)의 용액을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 물 (50.0 mL)을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 수성층을 분리한 후에, 유기층을 포화 염화암모늄 (3×20.0 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (1/9)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (6.95 g, 76%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1175] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.11 (br, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.0, 127.0, 124.0, 122.4 (q, $^1J_{CF}$ = 14.7 Hz), 120.5, 56.1, 25.5, 18.1, -4.6.

[1176] C. tert-부틸-(2-클로로메틸-5-트리플루오로메틸티오펜-3-일옥시)디메틸실란의 합성

[1177] 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 [3-(tert-부틸디메틸실라닐옥시)-5-트리플루오로메틸티오펜-2-일]메탄올의 용액에 0 ℃에서 트리에틸아민 (4.05 g, 40.0 mmol)을 첨가한 후에 티오닐 클로라이드 (2.38 g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 물 (50.0 mL)로 켄칭하였다. 분리한 후에, 유기층을 물 (3×50.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (2.31 g, 70%)을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다.

[1178] 제조예 37

[1179] 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1180] A. 1-(디페닐메틸)-5-메틸-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1181] 이사틴을 5-메틸이사틴으로 대체하고 (2-브로모에틸)시클로프로판을 1,1'-(브로모메틸렌)디벤젠으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 밝은 오렌지색 고체로 수득하였다 (74%).

[1182] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.26 (m, 11H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 2.24 (s, 3H).

[1183] B. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1184] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-5-메틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (92%).

[1185] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br, 1H), 7.40-7.15 (m, 11H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.46 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 448.4 (M - 17).

[1186] C. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1187] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (84%).

[1188] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.25 (m, 9H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.88 (ABq, 2H), 5.07 (s, 1H), 2.23 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 450.3 (M + 1).

[1189] D. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1190] 디클로로메탄 (60.0 mL) 중 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.61 g, 3.60 mmol) 및 파라포름알데히드 (0.43 g, 14.6 mmol)의 용액에 디이소프로필아민 (7.20 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (60.0 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 물 (3×100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (20-60%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (1.07 g, 63%)을 무색 고체로 수득하였다.

[1191] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (br, 1H), 7.37-7.16 (m, 12H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.62 (s, 1H) 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.45 (ABq, 2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 480.4 (M + 1).

[1192] 제조예 38

[1193] 3-(히드록시메틸)-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1194] A. 3-히드록시-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1195] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (81%).

[1196] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (br, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.81-3.58 (m, 2H), 2.75 (br, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 383.4 (M + 1).

[1197] B. 3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1198] 요오드화수소산 (10.0 mL) 중 3-히드록시-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (0.50 g, 1.31 mmol)의 현탁액을 1.5 일 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1199] C. 3-(히드록시메틸)-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1200] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 367.5 (M + 1).

[1201] 제조예 39

[1202] (5-클로로-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄올의 합성

[1203] 무수 메탄올 (5.00 mL) 중 에틸 5-클로로-1,3,4-티아디아졸-2-카르복실레이트 (0.51 g, 2.60 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.30 g, 7.99 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 아세트산 (3.00 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×150 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 수성 포화 중탄산나트륨 (3×25.0 mL) 및 수성 포화 염화나트륨 (2×25.0 mL)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.30 g, 75%)을 밝은 황색 반-고체로 수득하였다.

[1204] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.04 (s, 2H), 2.80 (br, 1H); MS (ES+) 151.1 (M + 1), 153.1 (M + 1).

[1205] 제조예 40

[1206] 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1207] A. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1208] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 478.5 (M + 1).

[1209] B. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1210] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (2 단계에서 73%).

[1211] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.20 (m, 12H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 426.6 (M + 1).

[1212] C. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1213] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 26C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 492.5 (M + 1).

[1214] 제조예 41

[1215] 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1216] A. 7-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1217] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 7-플루오로-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (80%).

[1218] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.92-5.85 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 304.5 (M + 1).

[1219] B. 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1220] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 7-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (100%).

[1221] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.90-5.85 (m, 2H), 4.67 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 288.5 (M + 1).

[1222] 제조예 42

[1223] 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1224] A. 에틸 [4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1225] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (4-브로모-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (68%).

[1226] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.73 (dd, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 5.09-4.36 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 3.14-2.90 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 432.2 (M - 17).

[1227] B. 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1228] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (81%).

[1229] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.31-7.19 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.09-4.36 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 3.14-2.90 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 433.3 (M + 1).

[1230] C. 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1231] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99%). MS (ES+) m/z 463.2 (M + 1).

[1232] 제조예 43

[1233] 에틸 [5-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1234] A. 에틸 (5-클로로-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성

[1235] 이사틴을 5-클로로-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 (2-브로모에틸)시클로프로판을 에틸 2-브로모아세테이트로

대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고체로 수득하였다 (98%).

[1236] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.27 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 268.6 (M + 1).

[1237] B. 에틸 [5-클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1238] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (5-클로로-2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (85%).

[1239] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (br, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 5.09-4.40 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.08-2.88 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 387.8 (M - 17).

[1240] C. 에틸 [5-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1241] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [5-클로로-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (94%).

[1242] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.53-4.46 (m, 4H), 4.21 (q, 2H), 3.14-2.94 (m, 2H), 1.25 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 388.8 (M + 1).

[1243] D. 에틸 [5-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1244] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [5-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99%). MS (ES+) m/z 418.7 (M + 1).

[1245] 제조예 44

[1246] 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1247] A. 메틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 합성

[1248] (2-브로모에틸)시클로프로판을 메틸 브로모아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (72%).

[1249] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.53 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 220.4 (M + 1).

[1250] B. 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1251] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 메틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3-클로로페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다 (29%).

[1252] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.01 (br, 1H), 6.80-6.64 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 370.5 (M + 23), 372.4 (M + 23).

[1253] C. 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1254] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 반-고체로 수득하였다 (83%).

[1255] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (t, 1H), 7.29 (bd, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.95 (br, 1H), 6.86-6.78 (m, 3H), 5.13 (br, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 332.5 (M + 1), 334.5 (M + 1).

[1256] D. 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1257] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 362.5 (M + 1), 364.5 (M + 1).

[1258] 제조예 45

[1259] 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1260] A. 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1261] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 에틸 (2,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다. MS (ES+) m/z 364.3 (M + 1), 348.5 (M - 17).

[1262] B. 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1263] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-히드록시-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다 (83%).

[1264] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.23 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 448.5 (M + 1).

[1265] C. 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 합성

[1266] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 378.3 (M + 1), 361.3 (M - 17).

[1267] 제조예 46

[1268] 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1269] A. 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1270] 4-브로모-1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3-브로모페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (48%).

[1271] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (br, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.15 (br, 1H), 3.80-3.55 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 391.4 (M + 1), 393.4 (M + 1).

[1272] B. 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1273] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (91%).

[1274] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, 1H), 7.31 (d, 1H) 7.24-7.23 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.05 (br, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 374.4 (M + 1), 376.4 (M + 1).

[1275] C. 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1276] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. R_f = 0.5 (EtOAc/헥산, 1/4).

[1277] 제조예 47

[1278] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1279] A. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1280] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 이사틴으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-브로모페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 황색빛 고체로 수득하였다 (71%). MS (ES+) m/z 319.4 (M + 1), 321.4 (M + 1).

[1281] B. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1282] 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (98%). MS (ES+) m/z 306.2 (M + 1), 304.2 (M + 1).

[1283] C. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1284] 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 35D에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 334.2 (M + 1), 336.2 (M + 1).

[1285] 제조예 48

[1286] 1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1287] A. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1288] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 3-(트리플루오로메톡시)페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (75%). MS (ES+) m/z 514.5 (M + 23).

[1289] B. 1-(디페닐메틸)-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1290] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (82%). MS (ES+) m/z 498.4 (M + 23).

[1291] C. 1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1292] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조

예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 488 (M - 17), 528 (M + 23).

[1293] 제조예 49

[1294] 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1295] A. 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1296] 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올 (문헌 [Foster et al., J. Chem. Soc. 1948:2254-2258])로 대체하고 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (68%). MS (ES+) m/z 450.4 (M + 1).

[1297] B. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1298] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (67%). MS (ES+) m/z 434.3 (M + 1).

[1299] C. 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-(3-히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1300] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 26C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (45%). MS (ES+) m/z 464.5 (M + 1).

[1301] 제조예 50

[1302] 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1303] A. 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1304] 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하고 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 4-브로모-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (78%).

[1305] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.49 (1H), 7.04 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.35 (br, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.05 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.4, 160.2, 154.0, 145.7, 131.6, 130.7, 125.5, 125.4, 118.9, 117.7, 116.1, 108.8, 96.8, 76.9, 71.8, 29.1; MS (ES-) *m/z* 344.4 (M - 17), 360.4 (M - 1).

[1306] B. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1307] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (62%). MS (ES+) m/z 346.5 (M + 1), 348.5 (M + 1).

[1308] C. 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1309] 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 14C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (16%). R_f = 0.21 (EtOAc/헥산, 7/3).

[1310] 제조예 51

[1311] 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1312] A. 7-플루오로-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1313] 4-브로모인돌을 7-플루오로이사틴으로 대체하고 1-브로모펜탄을 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (34%). MS (ES+) m/z 336.2 (M + 23).

[1314] B. 7-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1315] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 7-플루오로-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (75%). MS (ES+) m/z 474.3 (M + 23).

[1316] C. 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1317] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 7-플루오로-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (65%). MS (ES+) m/z 436.4 (M + 1).

[1318] D. 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1319] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 26C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (67%). MS (ES+) m/z 488.4 (M + 23).

[1320] 제조예 52

[1321] 3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1322] A. 3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1323] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 2,3-디히드로벤조푸란-6-올로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (90%). MS (ES+) m/z 376.3 (M + 23).

[1324] B. 3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1325] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-히드록시-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (76%). MS (ES+) m/z 338.3 (M + 1).

[1326] C. 3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1327] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (46%). MS (ES+) m/z 368.3 (M + 1), 380.4 (M + 23).

[1328] 제조예 53

[1329] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1330] A. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-3-히드록시-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1331] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-(디페닐메틸)-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하고 1,3-벤조디옥솔-5-올을 4-브로모페놀로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오렌지색 고체로 수득하였다 (90%). MS (ES+) m/z 486.2 (M + 1), 488.2 (M + 1).

[1332] B. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1333] 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-히드록시-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-3-히드록시-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 15B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (99%).

[1334] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.20 (m, 11H), 7.11-7.06 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 5.04 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 471.2 (M + 1), 473.2 (M + 1).

[1335] C. 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1336] 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 26C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 500.4 (M + 1), 502.4 (M + 1).

[1337] 제조예 54

[1338] 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1339] A. 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온의 합성

[1340] (2-브로모에틸)시클로프로판을 1-브로모펜탄으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 적색 고체로 수득하였다 (72%).

[1341] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 4H), 0.79 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.6, 158.1, 151.0, 138.4, 125.3, 123.5, 117.5, 110.2, 40.2, 28.9, 26.9, 22.2, 13.9.

[1342] B. 3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1343] 1-(2-시클로프로필에틸)-1H-인돌-2,3-디온을 1-펜틸-1H-인돌-2,3-디온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (47%).

[1344] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.16 (dt, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.83 (dd, 2H), 4.70 (br, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.9, 152.2, 148.8, 142.5, 141.3, 130.3, 129.3, 126.1, 123.8, 117.1, 109.5, 106.8, 101.8, 101.4, 79.3, 40.4, 28.9, 26.8, 22.3, 13.9; MS (ES+1) *m/z* 355.5 (M + 1).

[1345] C. 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1346] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-히드록시-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 2C에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (81%).

[1347] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (br, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 151.3, 147.6, 143.9, 141.53, 128.7, 126.4, 126.2, 123.1, 115.3, 109.4, 106.5, 101.5, 101.2, 47.4, 40.5, 28.9, 26.9, 22.3, 13.9; MS (ES+) *m/z* 340 (M + 1).

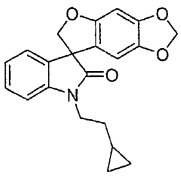
[1348] D. 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온의 합성

[1349] 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로 대체하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1E에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (67%).

[1350] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85-10.63 (br, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 5.82 (dd, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.70 (d, 2H), 2.04-1.74 (br, 1H), 1.65-162 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 4H), 0.84 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.3, 152.6, 148.1, 143.2, 141.3, 129.2, 129.1, 126.2, 123.3, 112.4, 109.6, 108.2, 101.9, 101.3, 64.6, 59.8, 40.6, 28.9, 26.9, 22.2, 13.9; MS (ES+) *m/z* 370.1 (M + 1).

[1351] 실시예 1

[1352] 1'-(2-시클로프로필에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

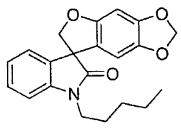
[1353] 

[1354] 무수 THF (20.0 mL) 중 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (0.92 g, 2.51 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (0.82 g, 3.13 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.55, 3.13 mmol)를 -78 ℃에서 첨가하였다. 갈색 반응 용액을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (50.0 mL)으로 켄칭하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (5%-20% 구배)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.63 g, 72%)을 수득하였으며, 이를 에테르로부터 결정화시켜 무색 고체를 수득하였다. mp 125-127 ℃.

[1355] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.76-0.56 (m, 1H), 0.48-0.41 (m, 2H), 0.08-0.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 155.9, 148.8, 142.6, 142.3, 132.4, 128.8, 124.0, 123.1, 119.5, 108.6, 103.1, 101.5, 93.6, 80.6, 58.2, 40.5, 32.5, 30.8, 8.7, 4.4; MS (ES+) *m/z* 350.3 (M + 1).

[1356] 실시예 1.1

[1357] 1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1358] 

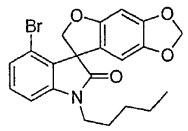
[1359] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (80%). mp 85-87 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 3.85-3.62 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.9, 148.8, 142.4, 142.3, 132.5, 128.9, 123.9, 119.6, 108.6, 103.0, 101.5, 93.6, 80.5, 58.2, 40.4, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 352 (M + 1).

[1360]

[1361] 실시예 1.2

[1362] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1363]

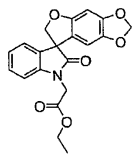
[1364] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.90 (ABq, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 157.2, 149.1, 144.6, 142.0, 130.3, 130.1, 127.0, 120.0, 116.5, 107.6, 102.5, 101.5, 93.3, 77.3, 59.6, 40.6, 29.0, 27.0, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 430 (M + 1).

[1365]

[1366] 실시예 1.3

[1367] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성



[1368]

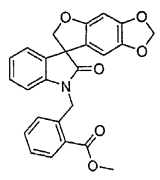
[1369] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (90% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.90-5.89 (m, 2H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.17 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.3, 168.3, 155.6, 148.8, 142.4, 142.1, 132.0, 129.3, 124.1, 123.7, 120.4, 109.6, 103.3, 101.9, 93.8, 79.8, 61.8, 57.8, 41.8, 14.5; MS (ES+) *m/z* 390.2 (M + 23).

[1370]

[1371] 실시예 1.4

[1372] 메틸 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트의 합성



[1373]

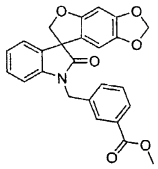
[1374] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 메틸 2-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (74% 수율). mp 166-167 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 5.52-5.33 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 167.5, 156.0, 148.9, 142.4, 142.3, 137.4, 132.8, 132.1, 131.4, 129.0, 128.6, 127.4, 126.5, 123.9, 123.6, 119.4, 109.5, 103.1, 101.5, 93.7, 80.7, 58.4, 52.3, 42.4; MS (ES+) *m/z* 430.3 (M + 1), 452.3 (M + 23).

[1375]

[1376] 실시예 1.5

[1377] 메틸 3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트의 합성

[1378] 

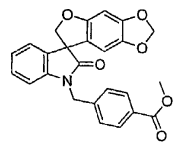
[1379] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 메틸 3-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5- 일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (73% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 166.6, 156.0, 149.0, 142.4, 141.7, 136.1, 132.2, 131.7, 130.9, 129.2, 128.1, 124.0, 123.7, 119.4, 109.2, 103.1, 101.6, 93.7, 80.5, 64.3, 58.3, 52.3, 43.7; MS (ES+) *m/z* 430 (M + 1).

[1380]

[1381] 실시예 1.6

[1382] 메틸 4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트의 합성

[1383] 

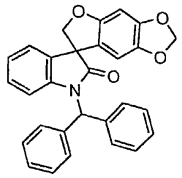
[1384] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 메틸 4-{[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]메틸}벤조에이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (87% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.86 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 166.6, 156.0, 149.0, 142.4, 141.8, 140.8, 132.1, 130.3, 129.8, 129.0 127.3, 124.1, 123.7, 119.3, 109.2, 103.0, 102.0, 93.7, 80.5, 58.3, 52.2, 43.9; MS (ES+) *m/z* 430.1 (M + 1).

[1385]

[1386] 실시예 1.7

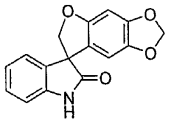
[1387] 1'-(디페닐메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1388] 

[1389] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다 (26% 수율). MS (ES+) m/z 462.3 (M + 1).

[1390] 실시예 1.8

[1391] 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

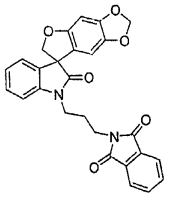
[1392] 

[1393] EtOAc (100 mL) 및 아세트산 (0.10 mL) 중 1'-(디페닐메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (2.10 g, 4.70 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (1.00 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 psi의 수소하에 상온에서 5 일 동안 수소화시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.87 g, 66%)을 백색 분말로 수득하였다. mp 252 ℃ (dec).

[1394] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.55 (s, 1H), 7.25-6.84 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.76-4.57 (dd, 2H); MS (ES+) *m/z* 282.2 (M + 1).

[1395] 실시예 1.9

[1396] 2-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성

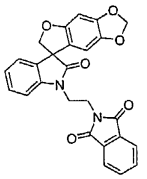
[1397] 

[1398] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 2-{3-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]프로필}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (45% 수율).

[1399] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.85-5.83 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.94-3.68- (m, 4H), 2.15-2.10- (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 168.2, 155.9, 148.8, 142.4, 141.9, 134.0, 132.5, 132.0, 128.9, 124.1, 123.4, 123.3, 119.4, 108.4, 103.2, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 38.0, 35.6, 26.8; MS (ES+) *m/z* 469.3 (M + 1), 491.3 (M + 23).

[1400] 실시예 1.10

[1401] 2-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온의 합성



[1402]

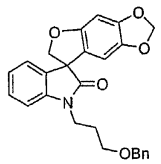
[1403] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 2-{2-[3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]에틸}-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (61% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.73 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.91-5.81 (ABq, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.18-3.92 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 1.59-1.35 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178, 168.2, 156.1, 148.7, 142.2, 141.9, 134.1, 132.4, 131.8, 128.7, 124.1, 123.4, 123.3, 119.0, 107.8, 103.7, 101.4, 93.4, 80.9, 58.1, 39.0, 35.6; MS (ES+) *m/z* 455 (M + 1), 477 (M + 23).

[1404]

[1405] 실시예 1.11

[1406] 1'-[3-(벤질옥시)프로필]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1407]

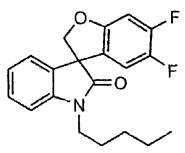
[1408] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-[3-(벤질옥시)프로필]-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 담황색 시럽으로 수득하였다 (98% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-6.95 (m, 9H), 6.49 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.83 (dd, 2H), 5.86 (ABq, 1H), 4.58 (ABq, 1H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 155.9, 148.8, 142.5, 142.2, 138.1, 132.3, 128.9, 127.9, 127.6, 123.9, 123.1, 119.5, 108.7, 103.0, 101.4, 93.6, 80.4, 73.1, 67.4, 58.1, 37.7, 27.9; MS (ES+) *m/z* 430.3 (M + 1).

[1409]

[1410] 실시예 1.12

[1411] 5,6-디플루오로-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1412]

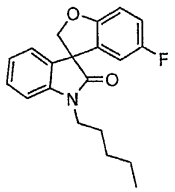
[1413] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (71% 수율). mp

48-50 ℃.

[1414] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (td, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 156.8, 152.9, 149.8, 144.2, 142.6, 131.8, 129.4, 124.1, 123.5, 111.7, 109.0, 100.2, 80.9, 57.9, 40.6, 29.1, 27.2, 22.5, 14.1; MS (ES+) *m/z* 344 (M + 1).

[1415] 실시예 1.13

[1416] 5-플루오로-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

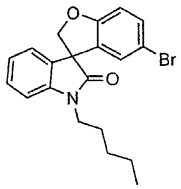
[1417] 

[1418] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (3% 수율).

[1419] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.28 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 6.45-6.37 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89-3.63 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 159.4, 156.6, 132.2, 130.1, 129.3, 124.1, 123.4, 116.3, 110.8, 110.5, 108.9, 80.4, 58.4, 40.6, 29.2, 27.3, 22.5, 14.1; MS (ES+) *m/z* 326 (M + 1).

[1420] 실시예 1.14

[1421] 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

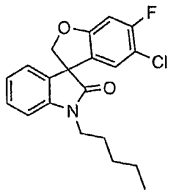
[1422] 

[1423] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (4% 수율).

[1424] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.23 (m, 2H), 7.17-7.01 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 160.1, 142.6, 132.7, 132.1, 131.4, 129.3, 126.5, 124.1, 123.5, 113.1, 112.2, 108.9, 80.3, 58.0, 40.6, 29.2, 27.3, 22.5, 14.2; MS (ES+) *m/z* 386 (M + 1), 388 (M + 23).

[1425] 실시예 1.15

[1426] 5-클로로-6-플루오로-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



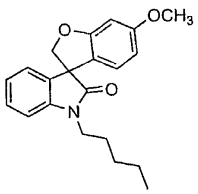
[1427]

[1428] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(5-클로로-4-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (80% 수율). mp 74-76 ℃.

[1429] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 160.6, 157.4, 142.6, 133.9, 131.8, 129.5, 124.6, 124.1, 123.5, 113.1, 109.0, 100.0, 81.2, 57.5, 40.6, 29.2, 27.2, 22.5, 14.1; MS (ES+) *m/z* 360 (M + 1).

[1430] 실시예 1.16

[1431] 6-메톡시-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



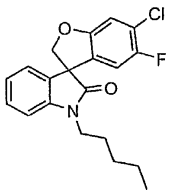
[1432]

[1433] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99% 수율).

[1434] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.91-3.63 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 162.1, 161.5, 142.5, 132.9, 128.8, 123.9, 123.5, 123.1, 121.0, 108.5, 107.5, 96.6, 80.5, 57.6, 55.6, 40.3, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 338 (M + 1).

[1435] 실시예 1.17

[1436] 6-클로로-5-플루오로-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



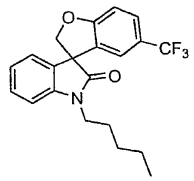
[1437]

[1438] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(4-클로로-5-플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (44% 수율).

[1439] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06 (td, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.87-3.63 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 156,9, 154.8, 151.6, 142.5, 131.5, 129.4, 128.6, 123.7, 121.7, 121.9, 111.2, 108.9, 80.6, 57.9, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 360 (M + 1).

[1440] 실시예 1.18

[1441] 1'-펜틸-5-(트리플루오로메틸)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

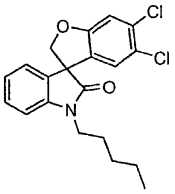
[1442] 

[1443] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (27% 수율).

[1444] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, 1H), 7.35 (td, 1H), 7.16-6.90 (m, 5H), 5.02 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.91-3.65 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 163.3, 142.6, 131.8, 129.8, 129.3, 127.7, 124.1, 124.0, 123.9, 123.6, 121.0, 110.6, 108.9, 80.5, 57.6, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 13.9; MS (ES+) *m/z* 376 (M + 1).

[1445] 실시예 1.19

[1446] 5,6-디클로로-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

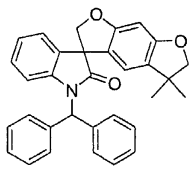
[1447] 

[1448] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(4,5-디클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (43% 수율).

[1449] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (td, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.88-3.65 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 0.92 (t, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 159.9, 142.5, 133.3, 131.5, 129.4, 124.6, 124.5, 123.9, 123.4, 112.4, 108.9, 80.8, 57.5, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 376 (M + 1), 378 (M + 1).

[1450] 실시예 1.20

[1451] 1'-(디페닐메틸)-5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

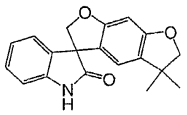
[1452] 

[1453] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. mp 190-192 ℃.

[1454] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 10H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 3H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.1, 161.1, 161.0, 141.8, 137.9, 137.2, 132.8, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 123.9, 123.1, 120.8, 116.1, 112.1, 93.4, 85.4, 80.4, 58.7, 57.4, 41.3, 27.7, 27.6; MS (ES+) *m/z* 474.5 (M +1).

[1455] 실시예 1.21

[1456] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

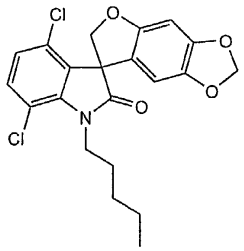
[1457] 

[1458] 메탄올 (50.0 mL) 중 1'-(디페닐메틸)-5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.23 g, 0.49 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (0.10 g)을 첨가하였다. 혼합물을 120 psi의 수소하에 상온에서 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/2)를 수행하여 표제 화합물 (0.10 g, 68%)을 수득하였다. mp 95-100 ℃.

[1459] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.4, 161.3, 161.0, 140.3, 133.0, 130.1, 128.8, 124.2, 123.4, 120.0, 116.6, 110.1, 93.4, 85.5, 80.6, 58.3, 41.4, 27.7, 27.6; MS (ES+) *m/z* 308.6 (M + 1).

[1460] 실시예 1.22

[1461] 4',7'-디클로로-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

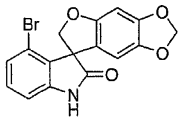
[1462] 

[1463] 무수 테트라히드로푸란 (15.0 mL) 중 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (0.69 g, 1.57 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리페닐포스핀 (0.54 g, 2.04 mmol)을 첨가한 후에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.41 g, 2.04 mmol)를 서서히 첨가하였다. 갈색 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 염화암모늄 용액 (2.00 mL)으로 켄칭하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)에 용해시키고, 10% 수성 HCl 용액 (10.0 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (35%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 고체를 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트/에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (0.13 g, 20%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 106-108 ℃.

[1464] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.16 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.87 (dd, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H) 1.36-1.31 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 157. 0, 149.2, 142.1, 140.0, 132.3, 131.0, 130.2, 124.6, 116.0, 113.8, 102.3, 101.5, 93.3, 77.2, 58.5, 42.1, 29.5, 28.7, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 420.4 (M + 1).

[1465] 실시예 1.23

[1466] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

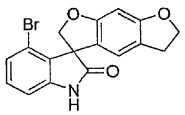
[1467] 

[1468] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 4-브로모-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (71% 수율).

[1469] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.90 (d, 2H), 4.74 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.5, 157.0, 148.8, 144.5, 141.9, 131.2, 130.6, 126.1, 119.2, 117.5, 109.8, 103.3, 101.8, 93.3, 77.6, 59.7; MS (ES-) *m/z* 360.4 (M - 1), 358.4 (M – 1).

[1470] 실시예 1.24

[1471] 4'-브로모-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

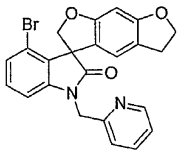
[1472] 

[1473] 무수 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.80 g, 4.80 mmol)의 용액에 트리부틸포스핀 (1.26 g, 1.54 mL, 6.24 mmol)을 0 ℃에서 질소하에 첨가하였다. 무수 에틸 아세테이트 (15.0 mL) 중 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (1.44 g, 6.24 mmol)의 용액을 10 분 동안에 걸쳐 첨가하였다. 반응 용액을 2 시간 동안 교반한 후에 포화 염화암모늄 용액 (30.0 mL)으로 켄칭하였다. 수성층을 분리한 후에, 유기층을 10% 수성 HCl 용액 (2×25.0 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트-헥산 (70%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 고체를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (0.64 g, 37%)을 무색 고체로 수득하였다.

[1474] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.80 (ABq, 2H), 4.46 (t, 2H), 2.92 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 162.2, 161.7, 144.5, 131.1, 131.0, 126.1, 119.8, 119.2, 119.1, 118.3, 109.7, 92.4, 77.6, 72.5, 59.2, 28.8; MS (ES-) *m/z* 358.4 (M - 1), 356.3 (M - 1).

[1475] 실시예 1.25

[1476] 4'-브로모-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1477]

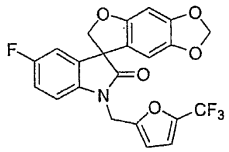
[1478] 무수 디옥산 (60 mL) 중 4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.81 g, 3.88 mmol), 트리페닐포스핀 (2.04 g, 7.77 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.57 g, 7.77 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 용매를 진공하에 제거하였다. 고무성 잔류물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석하고, 물 (3×25.0 mL), 염수 (3×25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (80%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.64 g, 37%)을 무색 고체로 수득하였다. mp > 200 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (dt, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.96 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.4, 162.2, 161.8, 155.3, 149.8, 145.3, 137.6, 131.0, 130.5, 126.8, 123.3, 122.2, 119.9, 119.5, 119.0, 118.1, 109.3, 92.4, 77.5, 72.5, 58.8, 45.3, 28.8; MS (ES+) m/z 451.3 (M + 1).

[1479]

[1480] 실시예 1.26

[1481] 5'-플루오로-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1482]

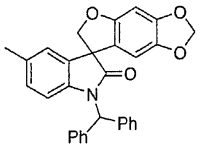
[1483] 무수 테트라히드로푸란 (80.0 mL) 중 5-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (3.34 g, 7.18 mmol)의 용액에 트리부틸포스핀 (2.18 g, 2.70 mL, 10.8 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 무수 테트라히드로푸란 (25.0 mL) 중 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (2.49 g, 10.8 mmol)의 용액을 10 분 동안에 걸쳐 첨가하였다. 반응 용액을 1 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (30.0 mL)으로 켄칭하였다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 고무성 물질을 에틸 아세테이트 (3×75.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 10% 수성 HCl 용액 (2×25.0 mL), 포화 탄산수소나트륨 (3×25.0 mL), 염수 (3×25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (30%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (1.10 g, 34%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 139-141 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02-6.96 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.87 (dd, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 4.78 (Abq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 161.5, 158.3, 155.9, 151.7, 149.2, 142.6, 137.1, 137.1, 133.7, 118.6, 115.6, 115.3, 112.7, 112.4, 112.0, 109.7, 109.6, 109.4, 102.8, 101.7, 93.8, 80.1, 58.6, 37.1; MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1).

[1484]

[1485] 실시예 1.27

[1486] 1'-(디페닐메틸)-5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1487]

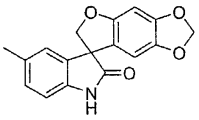
[1488] 에틸 아세테이트 (50.0 mL) 중 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-5-메틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (1.31 g, 2.72 mmol)의 용액에 트리부틸포스핀 (0.82 g, 4.07 mmol)을 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (45.0 mL) 중 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (0.94 g, 4.07 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 5 분 동안에 걸쳐 첨가하였다. 10 분 동안 N_2하에 교반한 후에, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (60.0 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 1.0N 염산 용액 (3×100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (10-50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.98 g, 78% 수율)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.25 (m, 10H), 7.02, (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (d, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 2.20 (s, 3H).

[1489]

[1490] 실시예 1.28

[1491] 5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1492]

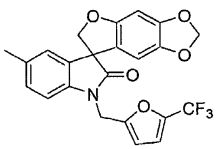
[1493] 스테인리스강 수소화 용기를 1'-(디페닐메틸)-5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.90 g, 1.95 mmol), 빙초산 (50.0 mL) 및 수산화팔라듐 (0.10 g, 1.35 mmol, 탄소상 20 중량%)으로 연속적으로 충전시켰다. 용기를 질소로 플러싱하고, 밀폐시킨 후에 60 ℃로 가열하고, 120 Psi의 H_2하에 놓았다. 4 일 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 통과시켰다. 여과물을 물 (6×100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (40-50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.25 g, 43%)을 수득하였다. mp 269-271 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.64 (ABq, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 296.28 (M + 1).

[1494]

[1495] 실시예 1.29

[1496] 5'-메틸-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1497]

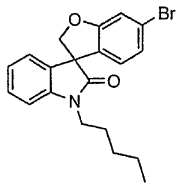
[1498] N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 수소화나트륨 (0.03 g, 0.63 mmol, 광유 중 60% 분산액)의 현탁액에 N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.10 g, 0.33 mmol)의 용액을 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 0 ℃에서 15 분 동안 교반한 후에, N,N-디메틸포름아미드 (40.0 mL) 중 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 (0.11 g, 0.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반하고, 물 (20.0 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×25.0

mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50.0 mL) 및 염수 (2×25.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (15-50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.11 g, 77% 수율)을 수득하였다. mp 96-98 ℃.

[1499] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.88 (d, 2H), 4.96 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 444.2 (M + 1).

[1500] 실시예 1.30

[1501] 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

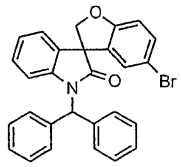
[1502] 

[1503] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(4-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (82% 수율).

[1504] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (td, 1H), 7.15-7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 161.6, 142.5, 132.1, 129.1, 128.4, 124.4, 123.9, 123.3, 122.8, 114.1, 108.8, 80.4, 57.6, 40.4, 29.0, 27.1, 22.3,14.0; MS (ES+) *m/z* 386.3 (M + 1), 388.3 (M + 1).

[1505] 실시예 1.31

[1506] 5-브로모-1'-(디페닐메틸)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

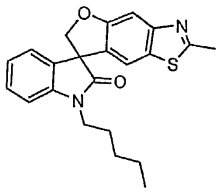
[1507] 

[1508] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (72%).

[1509] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.25 (m, 11H), 7.14-6.93 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.73 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 484.4 (M + 1), 482.4 (M + 1).

[1510] 실시예 1.32

[1511] 2-메틸-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조티아졸-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1512]

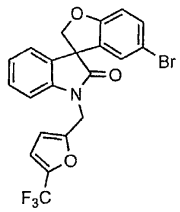
[1513] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(히드록시메틸)-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (50%). mp 105-107 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1H), 7.28 (dt, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 169.2, 160.2, 149.2, 142.7, 138.3, 132.7, 129.0, 128.6, 123.5, 122.7, 122.1, 120.2, 108.6, 108.3, 80.1, 58.1, 40.7, 29.1, 27.0, 22.5, 20.2, 14.1; MS (ES+) *m/z* 379.5 (M + 1).

[1514]

[1515] 실시예 1.33

[1516] 5-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1517]

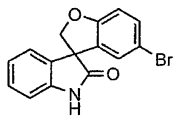
[1518] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(히드록시메틸)-3-(5-히드록시-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-일)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (30%). mp 143-145 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.17-6.98 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.07-4.87 (m, 3H), 4.69 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 464.2 (M + 1), 466.2 (M + 1).

[1519]

[1520] 실시예 1.34

[1521] 5-브로모스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



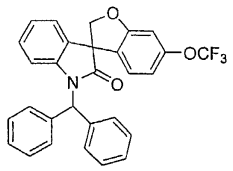
[1522]

[1523] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(5-브로모-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (25%). mp 225-228 ℃.

[1524] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.65 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.69 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 316.1 (M + 1), 318.1 (M + 1).

[1525] 실시예 1.35

[1526] 1'-(디페닐메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

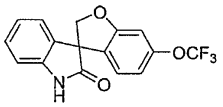
[1527] 

[1528] 무수 THF (200 mL) 중 1-(디페닐메틸)-3-(히드록시메틸)-3-[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (17.3 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리페닐포스핀 (6.34 g, 24.2 mmol)을 첨가한 후에 디에틸 아조디카르복실레이트 (4.39 mL, 24.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (40.0 mL)으로 켄칭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×150 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/4)를 수행하여 표제 화합물 (6.00 g, 71%)을 수득하였다.

[1529] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-6.51 (m, 18H), 5.08 (d, 1H), 4.81 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 488 (M + 1).

[1530] 실시예 1.36

[1531] 6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

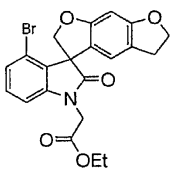
[1532] 

[1533] 메탄올 (100 mL) 및 아세트산 (1.00 mL) 중 1'-(디페닐메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (6.00 g, 12.3 mmol)의 현탁액에 탄소상 10% 팔라듐 (0.65 g, 0.62 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130 psi의 수소하에 상온에서 5 일 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (2.95 g, 75%). mp 180-182 ℃.

[1534] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 7.29-6.92 (m., 4H), 6.86-6.64 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 4.75 (d, 1H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9, 161.9, 150.6, 132.3, 129.4, 127.4, 125.6, 124.3, 124.2, 123.8, 120.5, 114.1, 110.7, 104.3, 80.8, 58.2; MS (ES+) *m/z* 322 (M + 1).

[1535] 실시예 1.37

[1536] 에틸 (4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

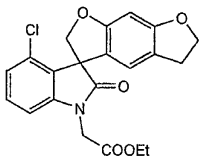
[1537] 

[1538] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제

화합물을 무색 고체로 수득하였다 (41%). MS (ES+) m/z 445.5 (M + 1).

[1539] 실시예 1.38

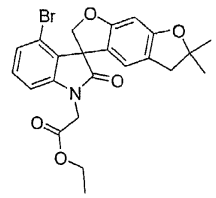
[1540] 에틸 (4'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

[1541] 

[1542] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [4-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (63% 수율). MS (ES+) m/z 400.8 (M + 1).

[1543] 실시예 1.39

[1544] 에틸 (4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

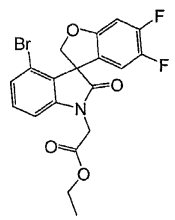
[1545] 

[1546] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [4-브로모-3-(6-히드록시-2,2-디메틸-2,3디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (52% 수율).

[1547] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.10 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.0 (d, 1H); 4.86 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 472.5 (M + 1), 474.5 (M + 1).

[1548] 실시예 1.40

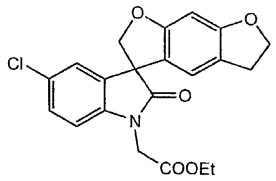
[1549] 에틸 (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

[1550] 

[1551] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (81% 수율). MS (ES+) m/z 438.4 (M + 1), 440.4 (M + 1).

[1552] 실시예 1.41

[1553] 에틸 (5'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

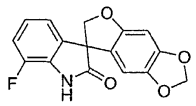


[1554]

[1555] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [5-클로로-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (90% 수율). MS (ES+) m/z 400.8 (M + 1).

[1556] 실시예 1.42

[1557] 7'-플루오로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



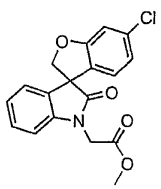
[1558]

[1559] THF (50 mL) 중 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 (2.00 g, 7.00 mmol) 및 파라포름알데히드 (2.10 g, 61.0 mmol)의 용액을 1 시간 동안 아르곤을 통해 버블링시킴으로써 탈기시킨 후에, 리튬 디이소프로필아미드 (48.8 mL, 신선하게 제조된 0.50M 용액, 25 mmol)를 -78 ℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄 (50.0 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 무수 에틸 아세테이트 (50 mL)에 용해시킨 후에 트리부틸포스핀 (2.10 mL, 8.00 mmol) 및 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (1.90 g, 8.00 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (30.0 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 메탄올 (70.0 mL)에 용해시킨 후에, 포화 중탄산나트륨 용액 (30.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 1 시간 동안 환류시켰다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5)를 수행하여 표제 화합물 (0.27 g, 17%)을 수득하였다.

[1560] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.92-5.85 (m, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.62 (d, 1H).

[1561] 실시예 1.43

[1562] 메틸 (6-클로로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성



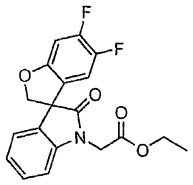
[1563]

[1564] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 메틸 [3-(4-클로로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (74% 수율).

[1565] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (dt, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.81-6.74 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 344.5 (M + 1), 346.5 (M + 1).

[1566] 실시예 1.44

[1567] 에틸 (5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

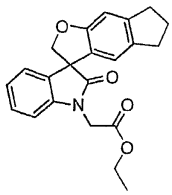
[1568] 

[1569] 4,7-디클로로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 에틸 [3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 오일로 수득하였다 (46% 수율).

[1570] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dt, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.08 (dt, 1H), 6.81-6.71 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.37 (d, 4.24 (q, 7.1 Hz), 1.28 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 360.5 (M + 1).

[1571] 실시예 1.45

[1572] 에틸 (2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

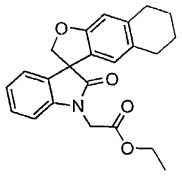
[1573] 

[1574] 무수 THF (60.0 mL) 중 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (4.20 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (1.43 g, 5.46 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.95 g, 5.46 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (20.0 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/4)를 수행하여 표제 화합물 (0.25 g, 3 단계에서 16%)을 수득하였다.

[1575] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (td, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.24 (q, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.29 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 364 (M + 1).

[1576] 실시예 1.46

[1577] 에틸 (2-옥소-5',6',7',8'-테트라히드로스피로[인돌-3,3'-나프토[2,3-b]푸란]-1(2H)-일)아세테이트의 합성



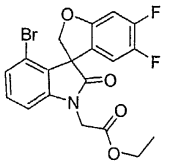
[1578]

[1579] 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 대신 에틸 [3-(히드록시메틸)-3-(3-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.45에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (3 단계에서 24%).

[1580] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (td, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.51 (s, 1H),), 4.91 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.52 (ABq, 2H), 4.24 (q, 2H), 2.77-2.51 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 378 (M + 1).

[1581] 실시예 1.47

[1582] 에틸 (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성



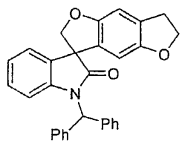
[1583]

[1584] 에틸 [3-(6-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 대신 에틸 [4-브로모-3-(4,5-디플루오로-2-히드록시페닐)-3-(히드록시메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.45에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (41%). mp 133-134 ℃.

[1585] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.15 (m, 3 H), 6.78-6.58 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.29 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 166.8, 157.1, 143.7, 130.7, 129.0, 127.8, 120.0, 111.8, 111.6, 107.5, 99.8, 99.5, 62.2, 59.1, 41.7, 14.1; MS (ES+) *m/z* 438 (M + 1), 440 (M + 1), 460 (M + 23), 462 (M + 23).

[1586] 실시예 1.48

[1587] 1'-(디페닐메틸)-6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

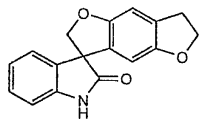


[1588]

[1589] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-(디페닐메틸)-3-(5-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (43%). MS (ES+) m/z 446.4 (M + 1).

[1590] 실시예 1.49

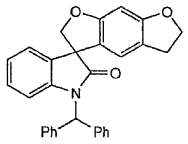
[1591] 6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1592] 

[1593] 아세트산 (20.0 mL) 중 1'-(디페닐메틸)-6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.29 g, 0.65 mmol) 및 수산화팔라듐 (0.10 g, 활성화된 탄소상 20%)의 혼합물을 정상 압력의 수소하에 60 ℃에서 20 시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 아세톤 (50.0 mL)으로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.13 g, 69%)을 수득하였다. MS (ES+) m/z 280.2 (M + 1).

[1594] 실시예 1.50

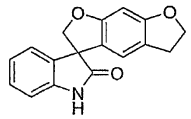
[1595] 1'-(디페닐메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1596] 

[1597] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 1-(디페닐메틸)-3-(6-히드록시-2,3-디히드로-벤조푸란-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (51%). MS (ES+) m/z 446.3 (M + 1).

[1598] 실시예 1.51

[1599] 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

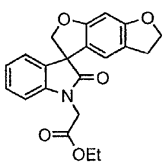
[1600] 

[1601] 1'-(디페닐메틸)-6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-(디페닐메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.49에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (68%). mp 208-210 ℃.

[1602] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.39-6.76 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.68 (ABq, 2H), 4.45 (t, 2H), 2.92 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 280.2 (M + 1).

[1603] 실시예 1.52

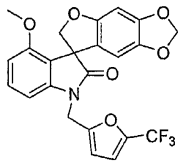
[1604] 에틸 (2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트의 합성

[1605] 

[1606] 아세톤 (20.0 mL) 중 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.28 g, 1.00 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트 (0.17 g, 1.00 mmol) 및 탄산세슘 (0.98 g, 3.00 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 5 시간 동안 교반하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압하에 증발시키고, 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.23 g, 63%)을 백색 고체로 수득하였다. MS (ES+) m/z 366.4 (M + 1).

[1607] 실시예 1.53

[1608] 4'-메톡시-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

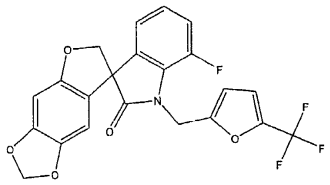
[1609] 

[1610] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메톡시-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (33%). mp 149-153 ℃.

[1611] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.24 (m, 1H), 6.82-6.62 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (ABq, 2H), 4.92 (ABq, 2H), 4.82 (ABq, 2H), 3.70 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 460.3 (M + 1).

[1612] 실시예 1.54

[1613] 7'-플루오로-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

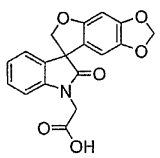
[1614] 

[1615] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 7-플루오로-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (32%). mp 116-118 ℃.

[1616] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-6.88 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.90 (d, 2H), 5.07 (q, 2H), 4.75 (dd, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ176.9, 155.8, 154.1, 149.1, 148.8, 145.6, 142.4, 140.9, 140.3, 139.2, 139.2, 135.2, 135.2, 128.5, 128.4, 124.9, 128.4, 124.9, 124.8, 124.7, 121.2, 120.4, 120.4, 119.8, 117.6, 117.2, 117.0, 114.5, 114.5, 109.5, 103.2, 102.0, 93.8, 80.1, 58.3, 58.2, 39.0, 38.9; MS (ES+) *m/z* 448.3 (M + 1).

[1617] 실시예 2

[1618] (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

[1619] 

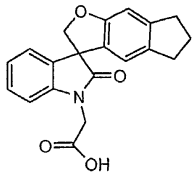
[1620] THF (200 mL) 및 물 (100 mL) 중 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 (10.5 g, 24.5 mmol)의 현탁액에 수산화리튬 일수화물 (3.98 g, 95.0 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 상온에서 17 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 4M HCl (15.0 mL)로 중화시켰다. 용매를 제거하여 수득한 잔류물을 4M HCl (6.2 mL)을 첨가하여 pH 3으로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물 (8.48 g, 87%)을 백색 고체로 수득

하였다.

[1621] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.06 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.84 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 2H), 4.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 171.8, 155.8, 149.0, 142.4, 141.2, 132.0, 129.0, 124.1, 124.0, 119.2, 108.3, 103.4, 101.5, 93.5, 80.2, 58.2, 41.1; MS (ES-) *m/z* 338.2 (M-1).

[1622] 실시예 2.1

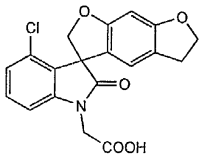
[1623] (2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

[1624] 

[1625] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (74% 수율). MS (ES-) m/z 354 (M - 1).

[1626] 실시예 2.2

[1627] (4'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

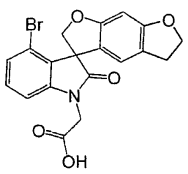
[1628] 

[1629] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (4'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (92% 수율). mp 228-229 ℃.

[1630] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.21 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.93 (dd, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 3H), 2.95 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 170.9, 162.1, 162.1, 143.1, 131.7, 130.0, 128.6, 124.7, 119.6, 118.7, 117.0, 106.7, 92.8, 77.2, 72.3, 58.1, 41.2, 28.9; MS (ES-) *m/z* 370.4 (M-1).

[1631] 실시예 2.3

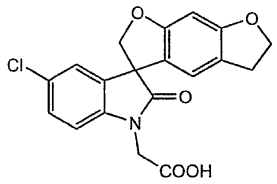
[1632] (4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

[1633] 

[1634] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 (4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (98%). MS (ES-) m/z 415.2 (M - 1).

[1635] 실시예 2.4

[1636] (5'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성



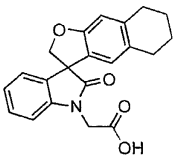
[1637]

[1638] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (5'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (98% 수율).

[1639] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.25 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.93 (dd, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 3H), 2.95 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 170.9, 162.1, 162.1, 143.1, 131.7, 130.0, 128.6, 124.7, 119.6, 118.7, 117.0, 106.7, 92.8, 77.2, 72.3, 58.1, 41.2, 28.9; MS (ES-) *m/z* 370.4 (M - 1).

[1640] 실시예 2.5

[1641] (2-옥소-5',6',7',8'-테트라히드로스피로[인돌-3,3'-나프토[2,3-b]푸란]-1(2H)-일)아세트산의 합성

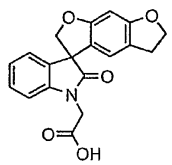


[1642]

[1643] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (2-옥소-5',6',7',8'-테트라히드로스피로[인돌-3,3'-나프토[2,3-b]푸란]-1(2H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (99%). MS (ES-) m/z 348 (M - 1).

[1644] 실시예 2.6

[1645] (2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

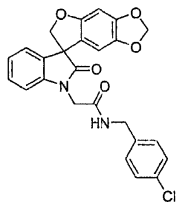


[1646]

[1647] MeOH/H_2O (1/1, 20.0 mL) 중 에틸 (2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 (0.23 g, 0.63 mmol) 및 LiOH (0.10 g, 4.20 mmol)의 혼합물을 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.1M HCl로 pH가 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 고체를 여과하고 건조시켜 표제 화합물 (0.15 g, 70%)을 수득하였다. MS (ES-) m/z 336.3 (M - 1).

[1648] 실시예 3

[1649] N-(4-클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성

[1650] 

[1651] A. 이소부틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세틸 카르보네이트의 원액 제조

[1652] 디클로로메탄 (12.5 mL) 중 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 (0.30 g, 0.88 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 (0.09 g, 0.88 mmol) 및 이소-부틸 클로로포르메이트 (0.12 g, 0.88 mmol)를 0 ℃에서 적가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 다음 아미드 형성 단계에 혼합된 무수물로 사용하였다.

[1653] B. N-(4-클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성

[1654] 상기 혼합된 무수물 원액 (2.50 mL, 0.18 mmol)에 디클로로메탄 중 4-클로로벤질아민 (0.35 mL, 0.50M, 0.18 mmol)의 용액을 상온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 23 시간 동안 교반하고, 포화 수성 탄산나트륨 및 물로 세척하였다. 용매를 제거한 후에, 디에틸 에테르를 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (0.04 g, 46%)을 수득하였다.

[1655] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-6.97 (m, 8H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (br, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.85 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.53-4.29 (m, 4H); MS (ES+), *m/z* 485.2 (M + 23).

[1656] 실시예 3.1

[1657] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 3에 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 합성하였다. 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[1658]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
1	*N*-(3-플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드	433.2
2	*N*-부틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드	395.2
3	1'-(2-옥소-2-피페리딘-1-일에틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.2
4	*N*-부틸-*N*-메틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	409.3
5	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-페닐아세트아미드	415.2
6	*N*-(4-플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드	433.3
7	*N*-(3-플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	447.3
8	*N*-(3-클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	449.2

[1659]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
9	*N*-(2-플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	433.3
10	*N*-(2-에틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.2
11	*N*-(4-에틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.3
12	*N*-(3-메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	429.3
13	*N*-(2,3-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.3
14	*N*-(3,5-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.4
15	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-펜틸아세트아미드	409.4
16	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-프로필아세트아미드	381.3
17	*N*-이소프로필-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	381.4
18	*N*-(3-메틸부틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	409.3
19	*N*-이소부틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	395.3
20	*N*-헥실-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	423.4
21	*N*-시클로헥실-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	421.4
22	*N*-시클로펜틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	407.3
23	*N*-헵틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	437.5
24	*N*-(2-클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	463.2
25	*N*-(2,6-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.3

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
26	*N*-(2-메톡시페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	445.3
27	*N*-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	433.2
28	*N*-에틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	367.4
29	*N*-메틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	353.3
30	*N*-(2-플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	447.2
31	*N*-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	473.3
32	*N*-(2-에톡시에틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	411.3
33	*N*-(4-메톡시벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	459.3
34	*N*-(2,4-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.3
35	*N*-(3-이소프로폭시프로필)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	439.4
36	*N*-(2-푸릴메틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	419.3
37	*N*-(시클로헥실메틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	435.3
38	*N*-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	447.3
39	*N*-(4-메톡시페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	445.3
40	*N*-시클로부틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	393.4
41	*N*-(2,5-디플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	451.3
42	*N*-벤질-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	429.3

[1660]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
43	*N*-(시클로프로필메틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	393.2
44	*N*-부틸-*N*-에틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	423.3
45	*N*-옥틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	451.2
46	*N*-(3,3-디메틸부틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	423.2
47	*N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	463.1
48	*N*-(3-메톡시페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	445.0
49	*N*-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	447.0
50	*N*-(3,4-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.1
51	*N*-(3-클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	463.1
52	*N*-(3-메톡시벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	459.1
53	*N*-(3,4-디플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	451.1
54	*N*-(3-메틸벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.1
55	*N*-(2-메톡시벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	459.2
56	*N*-(4-이소프로필페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	457.2
57	*N*-(2,3-디플루오로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	451.1
58	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-(테트라히드로푸란-2-일메틸)아세트아미드	423.1
59	*N*-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	457.1

[1661]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
60	*N*-[2-(3-클로로페닐)에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	477.1
61	*N*-(4-시아노페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	440.1
62	*N*-(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	455.1
63	*N*-(2-메톡시에틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	397.1
64	*N*-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	473.1
65	*N*-(2-시아노에틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	392.1
66	*N*-(2,4-디클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	497.0
67	*N*-(3,5-디플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	465.0
68	*N*-(2,4-디플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	465.0
69	*N*-(2-메틸벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.1
70	*N*-(3,4-디플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	465.1
71	*N*-(2,5-디플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	465.1
72	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*,*N*-디프로필아세트아미드	423.2
73	*N*,*N*-디부틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	451.2
74	*N*-(2,6-디플루오로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	465.1
75	*N*-[2-(메틸티오)페닐]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	461.1
76	*N*-(2-이소프로필페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	457.2

[1662]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
77	*N*-(4-브로모페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	493.0
78	*N*-(4-클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	449.0
79	*N*-(2,4-디클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	483.0
80	*N*-(3,5-디클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	483.1
81	*N,N*-디에틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	395.1
82	*N*-메틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-페닐아세트아미드	429.1
83	*N*-(4-히드록시부틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	411.1
84	*N*-알릴-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	379.1
85	*N*-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	447.1
86	*N*-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	473.1
87	*N*-시클로프로필-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	379.1
88	*N*-(2-시클로프로필에틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	407.2
89	*N*-(3,4-디클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	497.1
90	*N*-(2,3-디클로로벤질)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	497.1
91	*N*-(2,5-디메틸페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	443.1
92	*N*-(3,4-디클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	483.3
93	*N,N*-디메틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	367.2

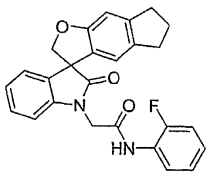
[1663]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
94	*N*-메틸-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-(2-페닐에틸)아세트아미드	457.2
95	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-(2-페닐프로필)아세트아미드	457.2
96	*N*-[(1*R*)-1-시클로헥실에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	449.2
97	*N*-[(1*S*)-1-시클로헥실에틸]-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	449.2
98	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-(2-피페리딘-1-일에틸)아세트아미드	451.4
99	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드	483.1
100	*N*-(3-시아노페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	440.1
101	1'-(2-모르폴린-4-일-2-옥소에틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.1
102	2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)-*N*-(2-페닐에틸)아세트아미드	443.1
103	*N*-(4-브로모-2-클로로페닐)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	527.0
104	*N*-(2-비페닐-4-일에틸)-2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)아세트아미드	519.2

[1664]

[1665] 실시예 3.2

[1666] N-(2-플루오로페닐)-2-(2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성

[1667] 

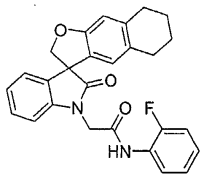
[1668] 클로로포름 (5.00 mL) 중 2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 (0.18 g, 0.54 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.09 mL, 1.07 mmol)를 DMF 1 방울과 함께 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고, 감소된 진공하에 증발 건조시켰다. 상기 잔류물에 Et_3N (0.66 mL, 4.72 mmol), 2-플루오로아닐린 (0.10 mL, 1.00 mmol) 및 THF (5.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 증발 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25% 에틸 아세테이트)를 수행하여 표제 화합물 (0.04 g, 17%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (t, 1H), 8.05-7.90 (br, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.26-6.96 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.6, 165.0, 159.8, 146.9, 141.5, 137.5, 132.5, 129.2, 126.3, 125.2, 124.8, 124.4, 124.3, 121.9, 118.9, 115.2, 114.9, 109.0, 106.8, 79.9, 58.2, 45.3, 33.2, 32.0, 26.1; MS (ES+) *m/z* 429 (M + 1), 451 (M + 23).

[1669]

[1670] 실시예 3.3

[1671] N-(2-플루오로페닐)-2-(2-옥소-5',6',7',8'-테트라히드로스피로[인돌-3,3'-나프토[2,3-b]푸란]-1(2H)-일)아세트아미드의 합성



[1672]

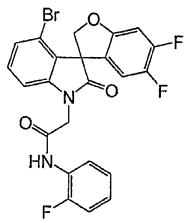
[1673] 2'-옥소-6,7-디히드로-5H-스피로[인데노[5,6-b]푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (2-옥소-5',6',7',8'-테트라히드로스피로[인돌-3,3'-나프토[2,3-b]푸란]-1(2H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (5% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (t, 1H), 8.04-7.90 (br, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.26-6.97 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 2.81-2.45 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 443 (M + 1), 465 (M + 23).

[1674]

[1675] 실시예 3.4

[1676] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



[1677]

[1678] A. (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2' H)-일)아세트산의 합성

[1679] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (100% 수율). 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1680] B. 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

[1681] 톨루엔 (7.00 mL) 중 (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 (0.24 g, 0.59 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.76 mmol)의 용액에 DMF 1 방울을 첨가하고, 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (5.00 mL)에 용해시키고, 2-플루오로아닐린 (0.18 mL, 1.89 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 (100 mL)을 더 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5)를 수행하여 표제 화합물 (0.23 g, 76%)을 수득하였다.

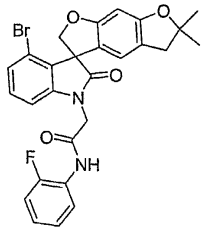
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (t, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.78-6.60 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.49 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 163.9, 157.8, 143.6, 131.0, 128.8, 128.1, 124.7, 121.8, 120.0, 115.0, 111.6, 108.1, 99.8, 77.5, 59.2, 44.7; MS (ES+) *m/z* 503.4 (M + 1), 505.4 (M + 1).

[1682]

[1683] 실시예 3.5

[1684] 2-(4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-

(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



[1685]

[1686] A. (4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산의 합성

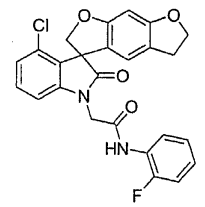
[1687] 에틸 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트 대신 에틸 (4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세테이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1688] B. 2-(4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

[1689] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (2 단계에서 61%). MS (ES+) m/z 537.4 (M + 1), 539.4 (M + 1).

[1690] 실시예 3.6

[1691] 2-(4'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



[1692]

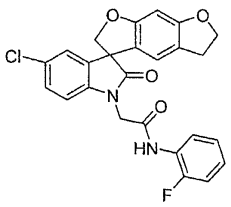
[1693] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (4'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (69%). mp 243-245 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.96 (dd, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.57-4.53 (m, 3H), 2.97 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 164.4, 162.2, 162.1, 143.2, 131.6, 130.2, 128.5, 125.2, 125.1, 124.9, 124.6, 121.9, 119.7, 118.6, 116.8, 115.1, 114.8, 107.3, 92.9, 77.2, 72.4, 58.2, 44.9, 28.9; MS (ES+) *m/z* 465.5 (M + 1).

[1694]

[1695] 실시예 3.7

[1696] 2-(5'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



[1697]

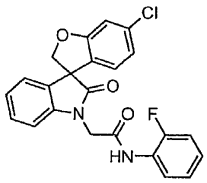
[1698] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (5'-클로로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (91%). mp 229-230 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.70-4.66 (m, 2H), 4.56-4.43 (m, 3H), 2.99 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 170.9, 162.1, 162.1, 143.1, 131.7, 130.0, 128.6, 124.7, 119.6, 118.7, 117.0, 106.7, 92.8, 77.2, 72.3, 58.1, 41.2, 28.9; MS (ES+) *m/z* 465.4 (M + 1).

[1699]

[1700] 실시예 3.8

[1701] 2-(6-클로로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



[1702]

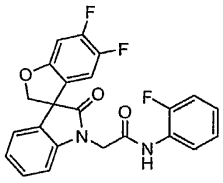
[1703] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (6-클로로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (10%). mp 70-75 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (t, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.19-6.93 (m, 7H), 6.80 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.50 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 164.6, 161.4, 141.4, 135.5, 131.6, 129.4, 127.3, 125.2, 125.0, 124.7, 124.6, 124.4, 124.3, 124.1, 121.9, 121.8, 115.1, 114.8, 111.3, 109.0, 80.3, 57.6, 44.9; MS (ES+) *m/z* 423.4 (M + 1).

[1704]

[1705] 실시예 3.9

[1706] 2-(5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



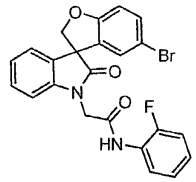
[1707]

[1708] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (35%). mp 97-100 ℃.

[1709] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.10 (m, 2H), 7.31 (dt, 1H), 7.19-7.00 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.77-6.40 (m, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.51 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 164.3, 141.4, 131.2, 129.7, 125.6, 125.5, 125.3, 125.2, 125.1, 124.7, 124.4, 124.1, 121.8, 115.1, 114.9, 112.1, 111.8, 109.1, 100.3, 100.0, 80.7, 57.9; MS (ES+) *m/z* 425.5 (M + 1).

[1710] 실시예 3.10

[1711] 2-(5-브로모-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

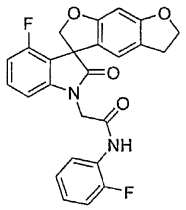
[1712] 

[1713] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (5-브로모-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (94%). mp 100-103 ℃.

[1714] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22-7.01 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.57 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 467.3 (M + 1).

[1715] 실시예 3.11

[1716] 2-(4'-플루오로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

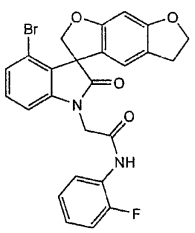
[1717] 

[1718] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (4'-플루오로-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다.

[1719] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 2.98 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 449.5 (M + 1)

[1720] 실시예 3.12

[1721] 2-(4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

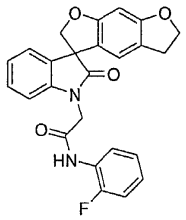
[1722] 

[1723] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (75%). mp 245-246 ℃.

[1724] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20-7.03 (m, 5H), 6.92 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 2.97 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 164.3, 162.4, 162.2, 143.4, 130.4, 130.0, 128.0, 125.5, 125.2, 124.7, 121.9, 120.0, 119.7, 118.6, 116.7, 115.1, 114.8, 107.8, 92.8, 77.2, 72.4, 59.1, 44.9, 28.9; MS (ES+) *m/z* 509 (M + 1), 511 (M + 1).

[1725] 실시예 3.13

[1726] N-(2-플루오로페닐)-2-(2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성

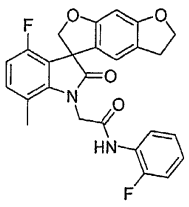
[1727] 

[1728] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (68%). mp 210-212 ℃.

[1729] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.17-7.67 (m, 1H), 7.55-6.90 (m, 7H), 6.54 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.68 (m, 4H), 4.46 (t, 2H), 2.93 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 431.4 (M + 1).

[1730] 실시예 3.14

[1731] 2-(4'-플루오로-7'-메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

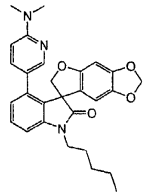
[1732] 

[1733] (4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 대신 (4'-플루오로-7'-메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 3.4B에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (21%). mp 250-255 ℃.

[1734] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 7.99-7.69 (m, 1H), 7.36-7.01 (m, 4H), 6.74 (t, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.90 (d, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 3.30 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 463.4 (M + 1).

[1735] 실시예 4

[1736] 4'-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1737]

[1738] 오븐-건조된 플라스크에 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 (37.0 mg, 0.17 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13.5 mg, 0.012 mmol)를 충전시킨 후에 질소로 플래쉬하였다. 이 플라스크에 무수 디옥산 (2.00 mL) 중 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (50.0 mg, 0.12 mmol)의 용액을 첨가한 후에 2.0M Na_2CO_3 (0.24 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 48 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2.00 mL)로 희석하고, 포화 염화암모늄 (2.00 mL)으로 세척하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.87 (dd, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.88 (d, 2H), 4.56 (ABq, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 158.3, 156.1, 148.8, 147.3, 142.9, 142.0, 137.8, 137.2, 129.9, 128.9, 125.6, 122.0, 121.0, 107.6, 104.3, 102.5, 101.5, 93.6, 77.8, 58.5, 40.5, 38.2, 29.1, 27.2, 22.4, 14.0; MS (ES+, *m/z*) 472.0 (M + 1).

[1739]

[1740] 실시예 4.1

[1741] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 4에 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
105	4'-(3,5-디메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	488.4
106	4'-(4-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	447.3
107	4'-(3,5-디클로로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	496.3
108	4'-[4-(디메틸아미노)페닐]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	471.3
109	1'-펜틸-4'-(3,4,5-트리메톡시페닐)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	518.3
110	4-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)벤조니트릴	453.3
111	4'-디벤조[b,d]푸란-4-일-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	518.3
112	4'-(1-벤질-1*H*-피라졸-4-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	508.4

[1742]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
113	4'-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	460.3
114	4'-(2,4-디메톡시피리미딘-5-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	490.4
115	4-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디하드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)벤즈아미드	471.3
116	4'-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	484.6
117	4'-(1-벤조푸란-2-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	467.5
118	4'-(6-메톡시피리딘-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.5
119	*N,N*-디메틸-4-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디하드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)벤즈아미드	498.6
120	4'-디벤조[*b,d*]티엔-4-일-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	533.6
121	3-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디하드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)벤조니트릴	452.5
122	1'-펜틸-4'-피리딘-3-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	428.5
123	4'-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	475.5
124	1'-펜틸-4'-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	511.5
125	4'-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	563.5
126	1'-펜틸-4'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	496.5

[1743]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
127	4'-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	475.5
128	4'-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	489.5
129	4'-(1-벤조티엔-2-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.6
130	4'-이소부틸-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.5
131	1'-펜틸-4'-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	511.5
132	4'-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	475.5
133	4'-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	471.5
134	1'-펜틸-4'-페닐스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	427.5
135	1'-펜틸-4'-[2-(트리플루오로메틸)페닐]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	495.5
136	4'-(4-클로로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	461.9
137	4'-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	485.5
138	1'-펜틸-4'-퀴놀린-3-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	478.5
139	4'-(3,5-디플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	463.5
140	4'-이소퀴놀린-4-일-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	478.5
141	4'-(6-메톡시피리딘-2-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.5

[1744]

[1745]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
142	4'-(1*H*-인돌-5-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	466.5
143	*N*-[2-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)페닐]아세트아미드	484.5
144	4'-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	459.5
145	1'-펜틸-4'-퀴놀린-6-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	478.5
146	*N*-[4-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)페닐]메탄술폰아미드	520.6
147	4'-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	492.0
148	1'-펜틸-4'-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	511.5
149	1'-펜틸-4'-(4-페녹시페닐)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	519.6
150	4'-(2,4-디메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	487.5
151	4'-(3-푸릴)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	417.5
152	4'-(3,4-디메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	487.5
153	*N*-[4-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)페닐]아세트아미드	484.5
154	1'-펜틸-4'-[(*E*)-2-페닐비닐]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	453.5
155	4'-(4-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	457.5

[1746]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
156	4'-(6-플루오로피리딘-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	446.5
157	4'-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	479.9
158	4'-(3-클로로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	461.9
159	4'-(1-벤조티엔-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.6
160	1'-펜틸-4'-(2-페녹시페닐)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	519.6
161	4'-(4-이소프로폭시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	485.6
162	4'-[(*E*)-2-(4-플루오로페닐)비닐]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	471.5
163	4'-(6-플루오로피리딘-2-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	446.5
164	1'-펜틸-4'-[1-(페닐술포닐)-1*H*-인돌-3-일]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	606.7
165	4'-(3-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	445.5
166	4'-(3-아세틸페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	469.5
167	4'-(2-푸릴)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	417.5
168	4'-(4-메틸페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	441.5
169	4'-(1-메틸-1H-피롤-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	430.5
170	4'-(2,5-디플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	463.5

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
171	4'-(2-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	445.5
172	4'-(2-클로로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	461.9
173	4'-(2,4-디플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	463.5
174	4'-(4-모르폴린-4-일페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	512.6
175	tert-부틸 5-메톡시-3-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)-1*H*-인돌-1-카르복실레이트	596.7
176	1'-펜틸-4'-피리미딘-5-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	429.5
177	tert-부틸 4-[2-(2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-일)페닐]피페라진-1-카르복실레이트	611.7
178	4'-(2-메톡시피리딘-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.5
179	4'-(5-메톡시피리딘-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.5
180	4'-(4-부톡시-3-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	517.6
181	1'-펜틸-4'-피리딘-4-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	428.5
182	1'-펜틸-4'-페녹사틴-4-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	549.6
183	4'-[(1*Z*)-3-클로로프로프-1-엔-1-일]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	425.9
184	1'-펜틸-4'-(3-티에닐)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	433.5
185	4'-(2,3-디메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	487.5

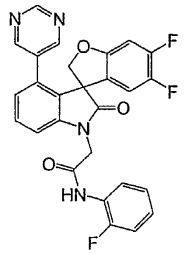
[1747]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
186	4'-(4-부틸페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.6
187	4'-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	475.5
188	4'-[3-플루오로-4-(펜틸옥시)페닐]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	531.6
189	4'-(2-부톡시-5-플루오로페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	517.6
190	4'-(3-부톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	499.6
191	4'-(4-부톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	499.6
192	4'-(4-이소부톡시페닐)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	499.6
193	4'-{2-클로로-4-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]페닐}-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	628.1
194	4'-[4-(벤질옥시)-3-클로로페닐]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	568.1
195	4'-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	480.6
196	4'-(4-메톡시피리딘-3-일)-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.5
197	4'-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	473.5

[1748]

[1749] 실시예 4.2

[1750] 2-(5,6-디플루오로-2'-옥소-4'-피리미딘-5-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성



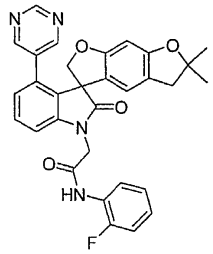
[1751]

[1752] 무수 1,4-디옥산 (5.00 mL) 중 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 (0.15 g, 0.30 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (0.03 g, 0.03 mmol)를 첨가하고, 상온에서 10 분 동안 교반하였다. 피리미딘-5-보론산 (0.06 g, 0.45 mmol) 및 탄산나트륨 (2M 용액 0.90 mL, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 환류시키고, 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.13 g, 84%)을 수득하였다.

[1753] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.29-8.10 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.16-7.03 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.61-4.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 163.9, 157.7, 156.4, 155.7, 141.9, 132.9, 130.0, 126.0, 124.7, 121.9, 115.0, 111.6, 109.8, 100.2, 79.4, 57.9, 44.7; MS (ES+) *m/z* 503.5 (M + 1).

[1754] 실시예 4.3

[1755] 2-(6,6-디메틸-2'-옥소-4'-피리미딘-5-일-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드의 합성

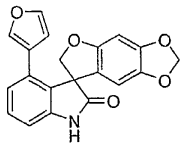
[1756] 

[1757] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 2-(4'-브로모-6,6-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드를 사용하는 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (95%). mp 250 > ℃.

[1758] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.16-7.03 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 2.79 (s, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 164.5, 161.1, 157.4, 155.8, 154.1, 150.8, 141.7, 132.9, 132.2, 131.3, 129.4, 125.9, 125.5, 125.2, 124.7, 121.9, 120.8, 119.3, 118.8, 115.0, 109.5, 93.5, 88.5, 78.9, 58.0, 45.0, 42.0, 28.0, 27.9; MS (ES+) *m/z* 537.5 (M + 1).

[1759] 실시예 4.4

[1760] 4'-(3-푸릴)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

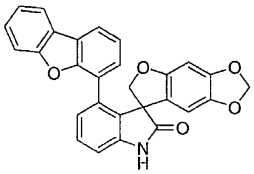
[1761] 

[1762] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 3-푸란보론산을 사용하는 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (66%). mp 270-272 ℃.

[1763] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.89 (dd, 2H), 4.68 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.4, 156.2, 149.2, 142.9, 142.1, 141.2, 140.4, 131.3, 129.2, 128.5, 125.3, 122.6, 120.6, 111.0, 109.5, 102.9, 101.6, 94.0, 77.2, 59.0; MS (ES+) *m/z* 348.4 (M + 1).

[1764] 실시예 4.5

[1765] 4'-디벤조[b,d]푸란-4-일스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1766]

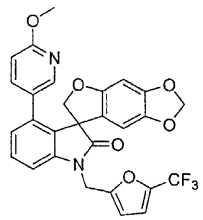
[1767] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 디벤조[b,d]푸란-4-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (10%). mp > 230 ℃.

^{1}H NMR
(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.43-7.42 (m, 3H),
7.34-7.29 (m, 3H), 7.16 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.69 (d, 2H),
4.41 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 448.5 (M + 1).

[1768]

[1769] 실시예 4.6

[1770] 4'-(6-메톡시피리딘-3-일)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1771]

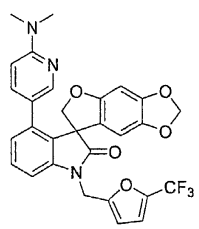
[1772] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (51 %). mp 174-176 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, 1H),
7.69 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.61 (d, 1H),
6.56 (d, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.87 (d, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.56 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H);
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.7, 163.5, 158.4, 156.1, 151.8, 151.8, 149.2, 147.8,
146.1, 142.3, 141.6, 138.8, 136.9, 132.6, 130.0, 129.1, 127.8, 127.2, 126.2, 119.9,
112.7, 112.7, 110.9, 109.6, 109.5, 108.5, 102.3, 101.6, 93.6, 78.2, 58.5, 53.6, 37.0; MS
(ES+) *m/z* 537.4 (M + 1).

[1773]

[1774] 실시예 4.7

[1775] 4'-[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



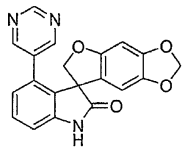
[1776]

[1777] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-{[5-(트리플

루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (37%). mp 174-176 ℃. MS (ES+) m/z 550.4 (M + 1).

[1778] 실시예 4.8

[1779] 4'-피리미딘-5-일스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



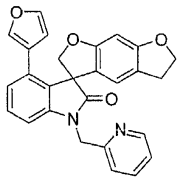
[1780]

[1781] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 피리미딘-5-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (32%). mp 185-187 ℃.

[1782] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.89 (d, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.7, 157.5, 156.0, 155.6, 148.8, 142.3, 133.1, 132.6, 131.8, 129.5, 124.5, 120.3, 110.9, 103.2, 101.9, 93.3, 79.5, 66.8, 58.5; MS (ES+) *m/z* 360.4 (M + 1).

[1783] 실시예 4.9

[1784] 4'-(3-푸릴)-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



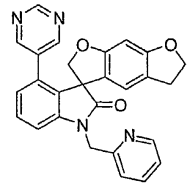
[1785]

[1786] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 3-푸란보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (75%). mp 195-197 ℃.

[1787] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.12 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.03 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 437.4 (M + 1).

[1788] 실시예 4.10

[1789] 1'-(피리딘-2-일메틸)-4'-피리미딘-5-일-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1790]

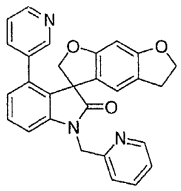
[1791] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-(피리딘-2-일

메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 피리미딘-5-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (16%). mp > 200 ℃.

[1792] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.18 (ABq, 2H), 4.62 (ABq, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 3.02 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 449.5 (M + 1).

[1793] 실시예 4.11

[1794] 4'-피리딘-3-일-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

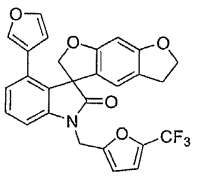
[1795] 

[1796] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 피리딘-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (9%). mp > 200 ℃.

[1797] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 4.56-4.40 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 448.5 (M + 1).

[1798] 실시예 4.12

[1799] 4'-(3-푸릴)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

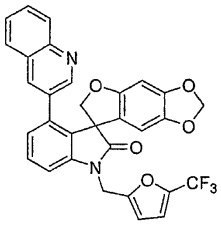
[1800] 

[1801] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 3-푸릴보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (27%). mp 167-169 ℃.

[1802] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.00 (dd, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 4.56 (t, 2H), 3.01 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 494.4 (M + 1).

[1803] 실시예 4.13

[1804] 4'-퀴놀린-3-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



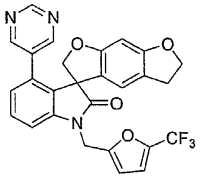
[1805]

[1806] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 퀴놀린-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (50%).

[1807] : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.52 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 156.0, 151.8, 150.0, 149.3, 147.0, 142.4, 141.8, 136.8, 135.8, 131.1, 130.2, 129.9, 129.3, 129.0, 128.8, 128.0, 127.1, 127.0, 126.4, 126.0, 120. 4, 112.7, 109.5, 108.8, 102.5, 101.7, 93.7, 78.3, 58.5, 37.1; MS (ES+) *m/z* 557.4 (M + 1).

[1808] 실시예 4.14

[1809] 4'-피리미딘-5-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



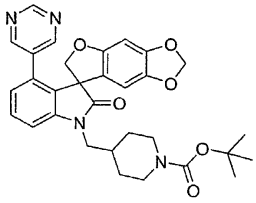
[1810]

[1811] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.11 g, 0.21 mmol), 피리미딘-5-보론산 (0.04 g, 0.33 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.03 g, 0.02 mmol), 2.00M 탄산나트륨 (1.00 mL) 및 1,2-디메톡시에탄 (10.0 mL)의 혼합물을 질소하에 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 유기 용매를 진공하에 증발시킨 후에, 흑색 잔류물을 에틸 아세테이트 (3×35.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트:헥산 (35%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.03 g, 26%)을 수득하였다. mp 263-266 ℃.

[1812] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.10, (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.58 (ABq, 2H), 3.01 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 162.5, 161.0, 157.4, 155.9, 151.6, 142.2, 141.7, 132.8, 132.3, 131.3, 129.3, 125.7, 120.6, 120.2, 118.3, 117.0, 112.7, 109.7, 109.4, 93.5, 78.9, 72.5, 57.7, 37.1, 28.9; MS (ES+) *m/z* 506.5 (M + 1).

[1813] 실시예 4.15

[1814] tert-부틸 4-[(2'-옥소-4'-피리미딘-5-일스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



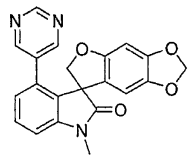
[1815]

[1816] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 tert-부틸 4-[(4'-브로모-2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.14에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (91%).

[1817] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.24-7.37 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.14 (dd2H), 5.91 (d, 2H), 4.55 (ABq, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.84-3.58 (m, 3H), 2.69 (t, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 557.5 (M + 1).

[1818] 실시예 4.16

[1819] 1'-메틸-4'-피리미딘-5-일스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



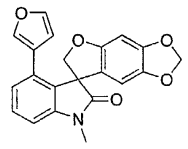
[1820]

[1821] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.14에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (22%).

[1822] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.54 (ABq, 2H), 3.32 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 374.5 (M + 1).

[1823] 실시예 4.17

[1824] 4'-(3-푸릴)-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



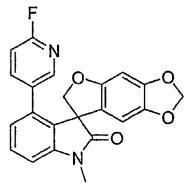
[1825]

[1826] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 3-푸란보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.14에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (81%).

[1827] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.28 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.07-5.97 (m, 1H), 5.97-5.80 (m, 2H), 4.75-4.50 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 362.4 (M + 1).

[1828] 실시예 4.18

[1829] 4'-(6-플루오로피리딘-3-일)-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



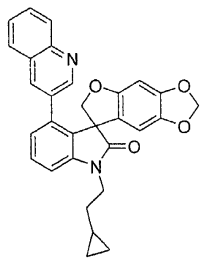
[1830]

[1831] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 (6-플루오로피리딘-3-일)보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.14에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (100%).

[1832] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.65 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.78-6.64 (m, 1H), 6.24-6.12 (m, 2H), 5.92-5.79 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 391.4 (M + 1).

[1833] 실시예 4.19

[1834] 1'-(2-시클로프로필에틸)-4'-퀴놀린-3-일스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

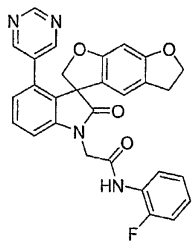


[1835]

[1836] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-1'-(2-시클로프로필에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 퀴놀린-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/z 477.5 (M + 1).

[1837] 실시예 4.20

[1838] N-(2-플루오로페닐)-2-(2'-옥소-4'-피리미딘-5-일-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성



[1839]

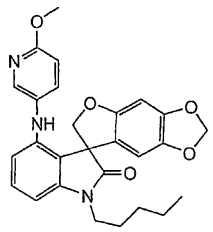
[1840] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 2-(4'-브로모-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드를 사용하고 [6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]보론산 대신 피리미딘-5-보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (53%). mp 229-230 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.26-8.15 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.59-4.42 (m, 4H), 3.00 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 164.4, 162.5, 161.0, 157.0, 155.8, 141.8, 132.6, 131.1, 129.4, 125.8, 125.5, 125.4, 125.2, 125.1, 124.7, 121.9, 120.6, 119.9, 118.7, 115.1, 114.8, 109.5, 93.4, 79.0, 72.4, 57.8, 44.9, 28.9; MS (ES+) *m/z* 509.5 (M + 1).

[1841]

[1842] 실시예 5

[1843] 4'-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1844]

[1845] 응축기가 장착된 오븐-건조된 2-목 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 4'-브로모-1'-펜틸스피로-(6,7-디히드로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌)-2'-(1'H)-온 (50.5 mg, 0.12 mmol), 5-아미노-2-메톡시피리딘 (22.3 mg, 0.18 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 몰%), BINAP (10 몰%) 및 나트륨 메톡시드 (12.9 mg, 0.24 mmol)를 충전시켰다. 플라스크를 질소로 5 분 동안 플러싱한 후에 탈기된 톨루엔 (5.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고, 포화 염화암모늄 (10.0 mL), 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 에틸 아세테이트-헥산 (20%-50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (30.0 mg)을 수득하였다 (54% 수율). MS (ES+), m/z 474.3 (M + 1).

[1846] 실시예 5.1

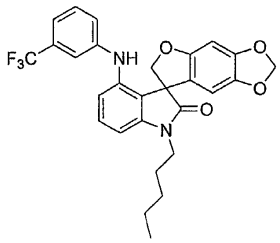
[1847] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 5에 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
198	4'-[(3,5-디플루오로페닐)아미노]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	479.1
199	4'-[(4,6-디메틸피리딘-2-일)아미노]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	473.3 (M+2)
200	4'-[(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)아미노]-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	464.1

[1848]

[1849] 실시예 5.2

[1850] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[1851]

[1852] 톨루엔 (5.00 mL) 중 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.05 g, 0.12 mmol), 3-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.03 g, 0.17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.02 g, 0.01 mmol), 크산트포스 (0.007 g, 0.01 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (0.02 g, 0.17 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 4 일 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.06 g, 71%)을 고체로 수득하였다. MS (ES+) m/z 511.5 (M + 1).

[1853] 실시예 5.3

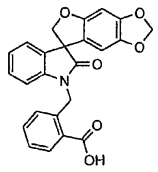
[1854] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 5.2에 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
201	4'-모르폴리노-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	437.5
202	4'-(4-메틸피페라진-1-일)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	450.5
203	1'-펜틸-4'-(피리미딘-4-일아미노)-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	445.5
204	1'-펜틸-4'-(피리딘-3-일아미노)-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	444.5
205	4'-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	545.5
206	1'-펜틸-4'-(피리미딘-2-일아미노)-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	444.5
207	4'-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	487.5
208	4'-(3-플루오로페닐아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	461.5
209	4'-(나프탈렌-2-일아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	493.5
210	4'-(2-메톡시페닐아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	473.2
211	4'-(4-메틸티아졸-2-일아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	464.1
212	4'-(4,6-디메틸피리딘-2-일아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	473.3
213	4'-(3,5-디플루오로페닐아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	479.1
214	4'-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-1'-펜틸-6*H*-스피로[벤조푸로[6,5-*d*][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온	474.3

[1855]

[1856] 실시예 6

[1857] 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산의 합성

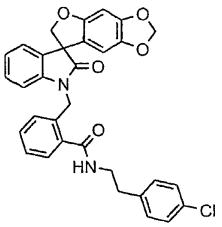
[1858] 

[1859] THF/물의 혼합물 (2/1 부피/부피, 180 mL) 중 메틸 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트 (7.56 g, 17.6 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.48 g, 35.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축시킨 후에 물 (150 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3 부피/부피, 50.0 mL)으로 추출하였다. 수층을 1N HCl 용액으로 pH 값이 2에 도달할 때까지 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 표제 화합물 (7.30 g, 100%)을 백색 고체로 수득하였다. mp > 250 ℃.

[1860] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.88-4.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.6, 168.8, 156.0, 148.8, 143.0, 142.3, 137.6, 133.1, 132.1, 131.5, 129.9, 129.4, 127.7, 126.5, 124.2, 123.6, 120.1, 109.8, 103.8, 101.9, 93.8, 80.5, 58.0, 42.6.

[1861] 실시예 7

[1862] N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1863] 

[1864] A. 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조일 클로라이드의 원액 제조

[1865] 톨루엔 (10.0 mL) 중 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산 (0.21 g, 0.50 mmol), 옥살릴 클로라이드 (0.09 mL, 1.00 mmol) 및 DMF 1 방울의 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 디클로로메탄 (5.00 mL)에 용해시켜 사용하기 위한 산 클로라이드 원액 (0.10 mmol/mL)을 형성하였다.

[1866] B. N-[2-(4-클로로페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1867] 위와 같이 수득한 산 클로라이드 원액 (1.00 mL, 0.10 mmol)을 디클로로메탄 (1.00 mL) 중 2-(4-클로로페닐)에틸아민 (0.02 g, 0.13 mmol), 트리에틸아민 (0.14 mL, 1.00 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 디클로로메탄 (5.00 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 1N HCl, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로 수득하였다.

[1868] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.13 (m, 10H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.65-6.54 (br, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 2H), 5.09-4.88 (m, 3H), 4.68 (d, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.93 (t, 2H); MS (ES+), *m/z* 553.3 (M + 1), 575.3 (M + 23).

[1869] 실시예 7.1

[1870] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 7에 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[1871]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
215	*N*-(3-메틸부틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	485.3
216	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-페닐벤즈아미드	491.2

[1872]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
217	*N,N*-디이소프로필-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.4
218	*N*-(3-플루오로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.3
219	*N*-(4-클로로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.3
220	*N*-부틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.3
221	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-펜틸벤즈아미드	485.3
222	*N*-헥실-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.4
223	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-프로필벤즈아미드	457.3
224	*N*-이소프로필-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	457.3
225	*N*-시클로헥실-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	497.3
226	*N*-시클로펜틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	483.3
227	*N*-헵틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.4
228	*N*-(4-플루오로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.1
229	*N*-(3-플루오로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1
230	*N*-(3-클로로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.0

[1873]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
231	*N*-(2-플루오로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.1
232	*N*-(2-에틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.1
233	*N*-(4-에틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
234	*N*-(3-메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	505.2
235	*N*-(2,3-디메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
236	*N*-(3,5-디메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.1
237	1'-[2-(피페리딘-1-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.1
238	*N*-이소부틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.2
239	*N*-(2-클로로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.1
240	*N*-(2,6-디메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.1
241	*N*-(2-메톡시페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.1
242	*N*-(3-메톡시프로필)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.2

[1874]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
243	*N*-[2-(4-메틸페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	533.2
244	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(테트라히드로푸란-2-일메틸)벤즈아미드	499.2
245	*N*,*N*-디벤질-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.2
246	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(3-페닐프로필)벤즈아미드	533.2
247	*N*-[2-(3-클로로페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	553.1
248	*N*-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	537.1
249	*N*-(4-플루오로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1
250	*N*-(3-에톡시프로필)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	501.1
251	*N*-헥실-*N*-메틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.2
252	*N*-(3-이소프로폭시프로필)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	515.2
253	*N*-(4-메톡시벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.2
254	*N*-(시클로프로필메틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	469.1

[1875]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
255	*N*-(2-에톡시에틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.2
256	*N*-(시클로헥실메틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	511.2
257	*N*-(2-푸릴메틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	495.0
258	*N*-(2,4-디메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
259	*N*-(4-시아노페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	516.2
260	*N*-(3,5-디클로로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	559.0
261	*N*-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1
262	*N*-(4-메톡시페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.1
263	*N*-(5-클로로-2-메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.1
264	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	559.1
265	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드	506.1
266	*N*-시클로부틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	469.1

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
267	*N*-메틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	429.1
268	*N*-에틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	443.1
269	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	497.1
270	*N*-(2,2-디페닐에틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.2
271	*N*-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	514.2
272	*N*-(3,3-디메틸부틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.2
273	*N*-(2-에틸부틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.2
274	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈아미드	512.4
275	*N*-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	526.4
276	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-피페리딘-1-일에틸)벤즈아미드	526.5
277	*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	528.4
278	*N*-[(1*S*)-1-시클로헥실에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.5

[1876]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
279	*N*-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.4
280	*N*-(2,4-디플루오로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	527.3
281	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(4-프로필페닐)벤즈아미드	533.4
282	*N*-(3,3-디페닐프로필)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	609.4
283	*N*-(2-메톡시에틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	473.4
284	*N*-(2,5-디플루오로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.3
285	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-티에닐메틸)벤즈아미드	511.4
286	*N*-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	593.3
287	*N*-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	549.4
288	*N*-(3,5-디클로로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	573.2
289	*N*-(3-클로로벤질)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.3
290	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(2-티에닐)에틸]벤즈아미드	525.4

[1877]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
291	*N*-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	531.4
292	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[4-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.3
293	*N*-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	577.5
294	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드	506.4
295	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.3
296	*N*-(3-메틸피리딘-2-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	506.4
297	*N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	588.4
298	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	559.4
299	*N*-[(1*R*)-1-시클로헥실에틸]-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.5
300	*N*-(2-시아노에틸)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	468.3
301	*N*-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	522.4
302	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-1,3-티아졸-2-일벤즈아미드	498.3

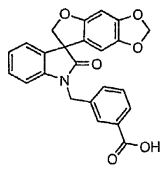
[1878]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
303	2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-1,3,4-티아디아졸-2-일벤즈아미드	499.3
304	*N*-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	520.3
305	*N*-(2,3-디하드로-1*H*-인덴-5-일)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	531.4
306	1'-{2-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]벤질}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	562.4
307	1'-(2-{[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]카르보닐}벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	618.4
308	*N*-2-아다만틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	549.5
309	*N*-1-아다만틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	549.5
310	*N*-1-나프틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.4
311	*N*-(3,5-디플루오로페닐)-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	527.3
312	1'-[2-(모르폴린-4-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	485.4
313	*N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-*N*-메틸-2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	514.4

[1879]

[1880] 실시예 8

[1881] 3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산의 합성

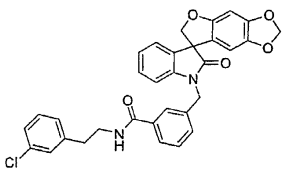
[1882] 

[1883] 메틸 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트 대신 메틸 3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 6에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (100%).

[1884] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.03 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.05 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 167.5, 155.9, 148.9, 142.5, 142.3, 137.3, 132.2, 131.7, 129.6, 129.4, 128.8, 128.1, 124.3, 123.7, 120.1, 109.9, 103.3, 101.9, 93.9, 80.3, 58.0, 43.2; MS (ES+) *m/z* 416.2 (M + 1).

[1885] 실시예 9

[1886] N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1887] 

[1888] A. 3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조일 클로라이드의 원액 제조

[1889] 무수 클로로포름 (50.0 mL) 중 3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산 (2.08 g, 5.00 mmol)의 교반된 슬러리에 옥살릴 클로라이드 (0.95 g, 7.5 mmol)를 상온에서 첨가한 후에 DMF 1 방울을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 진공하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 무수 디클로로메탄 (60.0 mL)에 용해시켜 사용하기 위한 산 클로라이드 원액을 형성하였다.

[1890] B. N-[2-(3-클로로페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[1891] 무수 디클로로메탄 (2.00 mL) 및 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.32 mmol) 중 2-(3-클로로페닐)에틸아민 (0.02 mL, 0.24 mmol)의 용액에 위와 같이 수득한 산 클로라이드 원액 (2.0 mL, 디클로로메탄 중 0.081M)을 상온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 15% HCl 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 생성물을 헥산을 첨가하여 침전시켰다. 백색 고체를 여과하고 수집하여 표제 화합물 (0.06 g)을 수득하였다 (65% 수율).

[1892] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.89 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 554.0 (M + 1).

[1893] 실시예 9.1

[1894] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 9에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[1895]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
314	*N*-(3-메틸부틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	485.5
315	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-페닐벤즈아미드	491.5
316	*N,N*-디이소프로필-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.6
317	*N*-(3-플루오로페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.5

[1896]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
318	*N*-(4-클로로벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	540.0
319	*N*-부틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.5
320	*N*-(3-플루오로벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.5
321	*N*-(3-클로로페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	526.0
322	*N*-(2-플루오로페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.5
323	*N*-(2-에틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6
324	*N*-(4-에틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6
325	*N*-(3-메틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	505.5
326	*N*-(2,3-디메틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6
327	*N*-(3,5-디메틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6
328	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-펜틸벤즈아미드	485.5
329	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-프로필벤즈아미드	457.5

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
330	*N*-이소프로필-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	457.5
331	1'-[3-(피페리딘-1-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.5
332	*N*-이소부틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.5
333	*N*-헥실-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.6
334	*N*-시클로헥실-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	497.6
335	*N*-시클로펜틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	483.5
336	*N*-헵틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.6
337	*N*-(2-메톡시벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.6
338	*N*-(2-메톡시페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.5
339	*N*-시클로프로필-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	455.5
340	*N*-(3-메톡시프로필)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.5
341	*N*-(2,4-디메틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6

[1897]

[1898]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
342	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(테트라히드로푸란-2-일메틸)벤즈아미드	499.5
343	*N*,*N*-디벤질-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.7
344	*N*-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	514.6
345	*N*-메틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	429.4
346	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	559.5
347	*N*-에틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	443.5
348	*N*-(3-에톡시프로필)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	501.5
349	*N*-(4-메톡시벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.6
350	*N*-(3,5-디클로로페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	560.4
351	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-피리딘-3-일벤즈아미드	492.5
352	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드	506.5
353	*N*-(2-푸릴메틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	495.5

[1899]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
354	*N*-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.5
355	*N*-헥실-*N*-메틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.6
356	*N*-(3-이소프로폭시프로필)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	515.6
357	*N*-(2-에톡시에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.5
358	*N*-(시클로프로필메틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	469.5
359	*N*-(4-메톡시페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.5
360	*N*-시클로부틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	469.5
361	*N*-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	537.5
362	*N*-(시클로헥실메틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	511.6
363	*N*-[2-(4-메틸페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	533.6
364	*N*-(2-에틸부틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.6

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
365	*N*-벤질-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	505.5
366	*N*-(2-메톡시에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	473.5
367	1'-[3-(모르폴린-4-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	485.5
368	*N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	588.7
369	*N*-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	549.6
370	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-피페리딘-1-일에틸)벤즈아미드	526.6
371	*N*-(1-시클로헥실에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.6
372	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-디에닐메틸)벤즈아미드	511.6
373	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(4-프로필페닐)벤즈아미드	533.6
374	*N*-(2,4-디플루오로벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.5
375	*N*-(3,5-디플루오로페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	527.5
376	*N*-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-5-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	531.6

[1900]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
377	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[4-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.5
378	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(2-티에닐)에틸]벤즈아미드	525.6
379	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드	506.5
380	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.5
381	*N*-[2-(4-클로로페닐)에틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	554.0
382	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈아미드	512.6
383	*N*-(3-메틸피리딘-2-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	506.5
384	*N*-1,3-벤조디옥솔-5-일-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.5
385	*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	528.6
386	1'-{3-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]벤질}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	562.6
387	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-1,3-티아졸-2-일벤즈아미드	498.5
388	*N*-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	522.5

[1901]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
389	*N*-(3,5-디클로로벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	574.4
390	*N*-1-나프틸-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.6
391	*N*-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	520.5
392	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-피리미딘-4-일벤즈아미드	493.5
393	*N*-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	512.5
394	*N*-(4-메틸벤질)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.6
395	*N*-[3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.6
396	1'-{3-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]벤질}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	498.5
397	*N*-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.6
398	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-1,3,4-티아디아졸-2-일벤즈아미드	499.5
399	*N*-(3,3-디메틸부틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.6
400	*N*-(4-모르폴린-4-일페닐)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	576.6

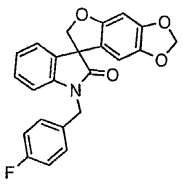
[1902]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
401	*N*-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	526.6
402	*N*-(2-시아노에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	
403	*N*-(2,2-디페닐에틸)-3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.4

[1903]

[1904] 실시예 10

[1905] 1'-(4-플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1906] 

[1907] 에틸메틸케톤 (5.00 mL) 중 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.16 g, 0.57 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.40 g, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 15 분 동안 교반한 후에 4-플루오로벤질 브로마이드 (0.20 g, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (0.111 g)을 백색 고체로 수득하였다 (50% 수율). MS (ES+) m/z 390.3 (M + 1).

[1908] 실시예 10.1

[1909] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 10에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[1910]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
404	1'-{[1-(2,6-디플루오로벤질)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	489.3
405	1'-프로프-2-인-1-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	320.3

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
406	1'-벤질스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	372.2
407	1'-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	441.2
408	1'-(3,5-디플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	408.3
409	1'-(3-니트로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	417.2
410	1'-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.2
411	1'-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	380.2
412	1'-(3-플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	390.3
413	1'-(테트라히드로푸란-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	365.2
414	3-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤조니트릴	397.2
415	1'-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.3
416	1'-(2-에톡시에틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	354.2
417	1'-[(2E)-펜트-2-엔-1-일]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	350.2
418	1'-헥스-5-엔-1-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	364.3
419	1'-(시클로부틸메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	350.2
420	1'-펜트-2-인-1-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	348.2
421	1'-(5-클로로펜틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	386.2

[1911]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
422	1'-[4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	438.3
423	1'-[(7-메톡시-2-옥소-2*H*-1,4-벤즈옥사진-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	471.3
424	1'-(4-플루오로부틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	356.2
425	1'-(5-메틸헥실)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	380.3
426	1'-[(3*Z*)-4-메틸헥스-3-엔-1-일]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	378.2
427	1'-[(5-메틸-2-페닐-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	453.2
428	1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.2
429	1'-(3,4-디히드로-2*H*-1,5-벤조디옥세핀-7-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	444.3
430	1'-(비페닐-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	448.2
431	4'-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]비페닐-2-카르보니트릴	473.3
432	1'-(2-브로모에틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	389.1
433	1'-(1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	363.2
434	1'-(비페닐-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	448.3
435	1'-(디페닐메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	448.3
436	5-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)펜탄니트릴	363.2

[1912]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
437	1'-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	384.2
438	1'-(시클로프로필메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	336.2
439	1'-(4,4,4-트리플루오로부틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	392.2
440	에틸 1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-카르복실레이트	449.3
441	에틸 1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실레이트	449.3
442	디에틸 [2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]포스포네이트	446.1
443	1'-(1,3-티아졸-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	379.3
444	1'-[(5-클로로-1-벤조티엔-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	462.1
445	1'-(피리딘-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	373.1
446	1'-(피리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	373.1
447	1'-(피리딘-3-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	373.1
448	1'-[2-(1*H*-피롤-1-일)에틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	375.2
449	1'-{[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)퀴놀린-6-일]메틸}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	525.1
450	1'-(4-플루오로-3-메틸벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	404.3
451	1'-(5-플루오로-2-메틸벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	404.3

[1913]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
452	1'-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	393.2
453	1'-(1,3-벤조티아졸-2-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	329.3
454	1'-(2,5-디플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	408.2
455	1'-[4-(1*H*-피롤-1-일)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	437.3
456	1'-[3-(1*H*-피롤-1-일)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	437.3
457	1'-(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.3
458	1'-(2,1,3-벤조티아디아졸-5-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.3
459	1'-[(1-메틸-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	427.2
460	1'-[(4-클로로페녹시)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	422.2
461	1'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
462	1'-[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
463	1'-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
464	1'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
465	1'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1

[1914]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
466	1'-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
467	1'-[5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
468	1'-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
469	1'-[3-(1H-피롤-1-일)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	389.2
470	1'-[(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	422.1
471	1'-[(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	453.3
472	1'-[2-(디에틸아미노)에틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	381.2
473	1'-(2,3-디플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	408.1
474	1'-[(1-브로모-2-나프틸)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	501.2
475	1'-[(7-메톡시-2-옥소-2*H*-크로멘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	470.3
476	1'-[(벤질옥시)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	402.3
477	1'-[2-(2,5,5-트리메틸-1,3-디옥산-2-일)에틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	438.2
478	1'-[(6-플루오로-4*H*-1,3-벤조디옥신-8-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	448.2

[1915]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
479	1'-알릴스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	322.3
480	1'-(1-나프틸메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.3
481	1'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	458.1
482	1'-(2,4-디플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	408.1
483	1'-(2,6-디플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	408.3
484	1'-[(5-페닐-1,3-옥사졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	439.2
485	1'-(3,5,5-트리메틸헥실)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	408.3
486	1'-(2-에틸부틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	366.3
487	1'-(4-메틸펜틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	366.3
488	1'-(3-메톡시벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	402.3
489	1'-(3-메틸부틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	352.2
490	1'-(3-메틸부트-2-엔-1-일)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	350.2
491	1'-펜트-4-엔-1-일스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	350.2
492	4-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)부탄니트릴	349.1
493	1'-[4-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	439.2
494	1'-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	416.2

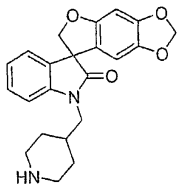
[1916]

[1917]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
495	1'-[4,4-비스(4-플루오로페닐)부틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	526.2
496	1'-[(2-메틸시클로프로필)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	350.4
497	1'-(3-시클로프로필프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	364.3
498	1'-헥실스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	366.3
499	1'-[(2-시클로프로필-6-히드록시피리미딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.3

[1918] 실시예 10.2

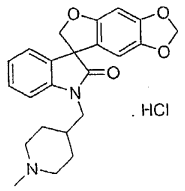
[1919] 1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[1920] 

[1921] 4-플루오로벤질 브로마이드 대신 tert-부틸 4-(브로모메틸)페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10에 기재된 절차에 따라 33% HBr를 갖는 중간체의 산화시에 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (67% 수율). MS (ES+) m/z 379.3 (M + 1).

[1922] 실시예 10.3

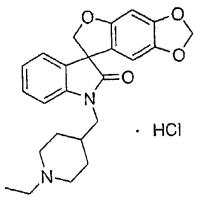
[1923] 1'-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

[1924] 

[1925] 디클로로에탄 (5.00 mL) 중 1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.19 g, 0.50 mmol)의 용액에 포름알데히드 (0.10 mL, 33% 용액, 0.03 g, 1.10 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.30 g, 1.40 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 20 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20.0 mL)으로 희석하고, 물 (2×20.0 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하고, 생성물을 디클로로메탄 (5.00 mL)에 용해시키고, 에테르 중 HCl을 과량으로 첨가하였다. 침전물을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다 (20% 수율), MS (ES+) m/z 393.3 (M + 1).

[1926] 실시예 10.4

[1927] 1'-[(1-에틸피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

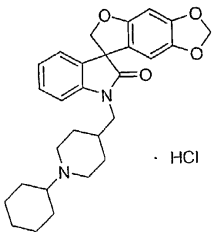


[1928]

[1929] 포르말린 대신 아세트알데히드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (20% 수율). MS (ES+) m/z 407.3 (M + 1).

[1930] 실시예 10.5

[1931] 1'-[(1-시클로헥실피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

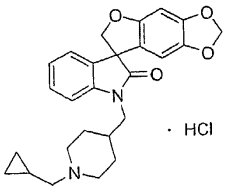


[1932]

[1933] 포르말린 대신 시클로헥사논을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (24% 수율). MS (ES+) m/z 461.5 (M + 1).

[1934] 실시예 10.6

[1935] 1'-{[(1-시클로프로필메틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

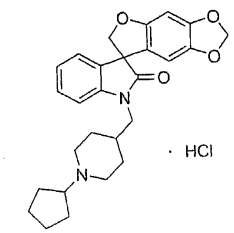


[1936]

[1937] 포르말린 대신 시클로프로판카르브알데히드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (14% 수율). MS (ES+) m/z 433.5 (M + 1).

[1938] 실시예 10.7

[1939] 1'-[(1-시클로펜틸피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

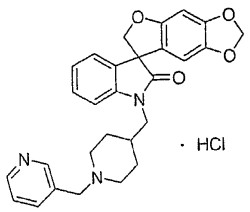


[1940]

[1941] 포르말린 대신 시클로펜타논을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (37% 수율). MS (ES+) m/z 447.3 (M + 1).

[1942] 실시예 10.8

[1943] 1'-{[1-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

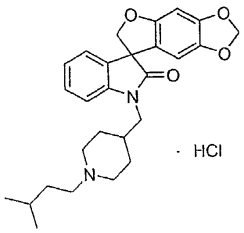


[1944]

[1945] 포르말린 대신 니코틴알데히드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (11% 수율). MS (ES+) m/z 470.4 (M + 1).

[1946] 실시예 10.9

[1947] 1'-{[1-(3-메틸부틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

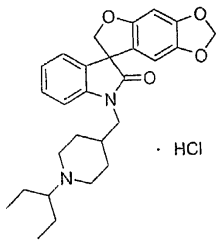


[1948]

[1949] 포르말린 대신 3-메틸부타날을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (15% 수율). MS (ES+) m/z 449.5 (M + 1).

[1950] 실시예 10.10

[1951] 1'-{[1-(1-에틸프로필)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

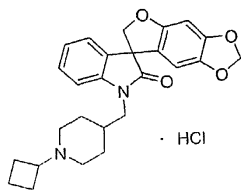


[1952]

[1953] 포르말린 대신 펜탄-3-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (17% 수율). MS (ES+) m/z 449.4 (M + 1).

[1954] 실시예 10.11

[1955] 1'-[(1-시클로부틸피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



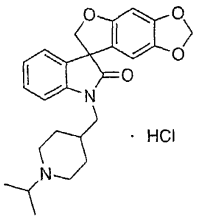
[1956]

[1957] 포르말린 대신 시클로부타논을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에

따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (31% 수율). MS (ES+) m/z 433.4 (M + 1).

[1958] 실시예 10.12

[1959] 1'-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



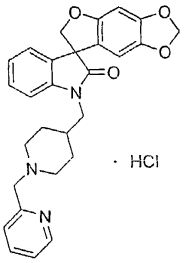
[1960]

[1961] 포르말린 대신 아세톤을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (31% 수율).

[1962] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 7.79-6.87 (m, 4H), 6.82-6.48 (m, 1H), 6.38-6.15 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.79-0.60 (m, 16H); MS (ES+) *m/z* 421.4 (M + 1).

[1963] 실시예 10.13

[1964] 1'-{[1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

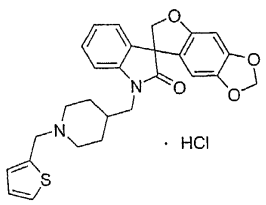


[1965]

[1966] 포르말린 대신 피콜린알데히드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (15% 수율). MS (ES+) m/z 470.4 (M + 1).

[1967] 실시예 10.14

[1968] 1'-{[1-(2-티에닐메틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

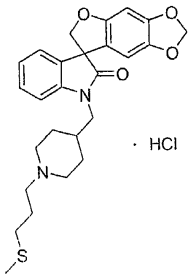


[1969]

[1970] 포르말린 대신 티오펜-2-카르브알데히드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (21% 수율). MS (ES+) m/z 475.3 (M + 1).

[1971] 실시예 10.15

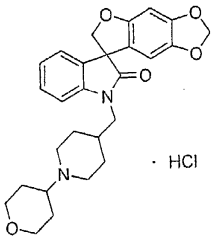
[1972] 1'-({1-[3-(메틸티오)프로필]피페리딘-4-일}메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

[1973] 

[1974] 포르말린 대신 3-(메틸티오)프로파날을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (7% 수율). MS (ES+) m/z 467.5 (M + 1).

[1975] 실시예 10.16

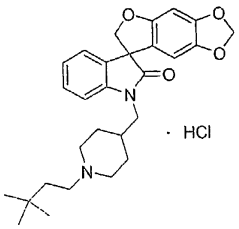
[1976] 1'-{[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

[1977] 

[1978] 포르말린 대신 테트라히드로-4H-피란-4-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (33% 수율). MS (ES+) m/z 463.4 (M + 1).

[1979] 실시예 10.17

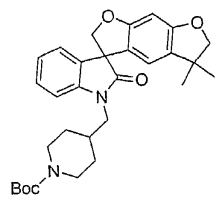
[1980] 1'-{[1-(3,3-디메틸부틸)피페리딘-4-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

[1981] 

[1982] 포르말린 대신 3,3-디메틸부타날을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.3에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (19% 수율). MS (ES+) m/z 463.5 (M + 1).

[1983] 실시예 10.18

[1984] tert-부틸
4-[(5,5-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[1985] 

[1986] 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-

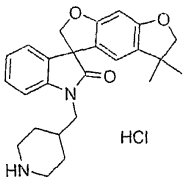
b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 4-플루오로벤질 브로마이드 대신 tert-부틸 4-(토실옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (70% 수율). mp 65-75 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.17-4.01 (br, 2H), 3.74-3.53 (m, 2H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.19 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 161.3, 161.0, 154.7, 142.8, 132.6, 129.9, 128.7, 124.2, 123.3, 120.3, 116.2, 108.5, 93.4, 85.4, 80.6, 79.5, 57.7, 45.7, 41.3, 35.0, 30.0, 28.4, 27.8, 27.5; MS (ES+) *m/z* 527.5 (M + 23).

[1987]

[1988] 실시예 10.19

[1989] 5,5-디메틸-1'-(피페리딘-4-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[1990]

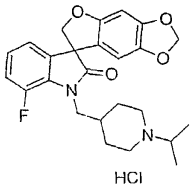
[1991] 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 tert-부틸 4-[(5,5-디메틸-2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 브롬화수소산 (빙초산 중 33% 미만의 브롬화수소산 0.50 mL, 1.60 mmol)을 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 2N 수산화 나트륨 용액 10.0 mL로 처리하고, 디클로로메탄 (3×30.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 2% 메탄올)를 수행하여 5,5-디메틸-1'-(피페리딘-4-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.03 g, 46%)을 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 중 2.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (td, 1H), 7.25-7.12 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 181.4, 163.9, 163.4, 144.7, 134.7, 132.3, 131.0, 125.9, 125.8, 122.6, 118.4, 111.3, 94.9, 87.4, 82.6, 60.2, 46.7, 45.7, 45.6, 43.3, 34.6, 28.8, 28.7, 28.6; MS (ES+) *m/z* 405.4 (M + 1).

[1992]

[1993] 실시예 10.20

[1994] 7'-플루오로-1'-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[1995]

[1996] A. 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 7'-플루오로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.18 및 10.19에 기재된 절차에 따라 7'-플루오로-1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을

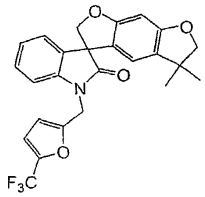
수득하였으며, 이를 다음 단계에 사용하였다.

[1997] B. 디클로로메탄 (5.00 mL) 중 7'-플루오로-1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (120 mg, 0.28 mmol) 및 트리에틸아민 (3.9 ㎕, 0.028 mmol)의 교반된 용액에 상온에서 아세톤 (4.1 ㎕, 0.56 mmol)을 첨가한 후에 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (124 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 물 (10.0 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3×30.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 중 2% 메탄올)를 수행하여 7'-플루오로-1'-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (85 mg, 69%)을 백색 고체로 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 중 2.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. mp 157-160 ℃.

[1998] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.22-7.05 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.34 (d, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.7, 157.6, 150.6, 150.4, 147.1, 143.9, 136.6, 125.8, 121.2, 120.3, 118.0, 103.9, 103.0, 94.3, 81.8, 60.1, 59.7, 47.6, 35.33, 35.30, 28.6, 28.5, 16.98, 16.96; MS (ES+) *m/z* 439.27 (M + 1).

[1999] 실시예 10.21

[2000] 5,5-디메틸-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

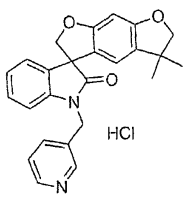
[2001] 

[2002] 2-부타논 (10.0 mL) 중 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.09 g, 0.29 mmol)의 용액에 0 ℃에서 2-브로모메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란 (0.08 g, 0.35 mmol)을 첨가한 후에 탄산세슘 (0.19 g, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/5)를 수행하여 표제 화합물 (0.06 g, 45%)을 수득하였다. mp 155-160 ℃.

[2003] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$,) δ 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.42-6.37 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 161.2, 161.0, 152.0, 141.4, 132.5, 130.1, 128.8, 124.2, 123.8, 120.1, 116.4, 112.6, 109.3, 108.7, 93.4, 85.5, 80.6, 57.7, 41.4, 36.9, 27.6, 27.5; MS (ES+) *m/z* 456.5 (M + 1).

[2004] 실시예 10.22

[2005] 5,5-디메틸-1'-(피리딘-3-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

[2006] 

[2007] DMF (10 mL) 중 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.08 g,

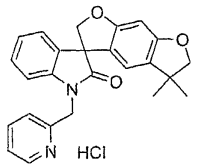
0.26 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.03 g, 0.78 mmol)을 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 30 분 후에, 3-(브로모메틸)-피리딘 히드로브로마이드 (0.10 g, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄 (10.0 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 2/1)를 수행하여 5,5-디메틸-1'-(피리딘-3-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.05 g, 48%)을 백색 고체로 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 중 2.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. mp 124-126 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (br, 1H), 8.82 (br, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.35-5.14 (m, 2H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 178.9, 161.6, 161.1, 145.4, 141.3, 141.1, 132.5, 130.1, 128.8, 124.0, 123.9, 120.1, 116.2, 108.8, 92.6, 85.1, 80.2, 57.8, 41.0, 40.5, 26.5, 26.4; MS (ES+) *m/z* 399.5 (M + 1).

[2008]

[2009] 실시예 10.23

[2010] 5,5-디메틸-1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2011]

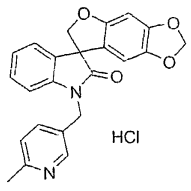
[2012] 3-(브로모메틸)-피리딘 히드로브로마이드 대신 2-(브로모메틸)-피리딘 히드로브로마이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.22에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (45%). mp 145-147 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (dd, 1H), 8.56 (td, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.37 (td, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 177.4, 160.0, 159.6, 150.3, 144.7, 141.0, 139.7, 131.0, 128.6, 127.2, 124.3, 123.7, 122.6, 122.4, 118.5, 114.8, 107.2, 91.0, 83.6, 78.7, 56.3, 40.1, 39.4, 24.9, 24.8; MS (ES+) *m/z* 399.5 (M + 1).

[2013]

[2014] 실시예 10.24

[2015] 1'-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



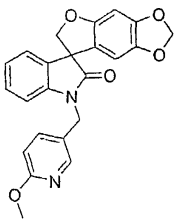
[2016]

[2017] 2-브로모메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 (6-메틸피리딘-3-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트를 사용하고 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1H')-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 절차에 따라 1'-[(6-메틸피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 수득하였으며 (56%), 이를 디에틸 에테르 중 2.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2018] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.24-7.09 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 2.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.0, 157.6, 155.1, 150.6, 146.6, 143.8, 142.7, 141.2, 135.7, 133.5, 130.3, 129.5, 125.3, 125.2, 120.5, 110.3, 103.8, 103.0, 94.3, 81.5, 59.7, 41.5, 19.5; MS (ES+) *m/z* 387.4 (M + 1).

[2019] 실시예 10.25

[2020] 1'-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

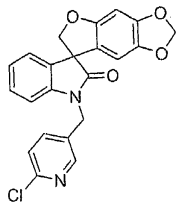
[2021] 

[2022] 2-브로모메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 (6-메톡시피리딘-3-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트를 사용하고 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (45%).

[2023] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.26-7.12 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 163.7, 155.9, 149.0, 145.3, 142.4, 141.6, 138.9, 132.2, 129.0, 124.4, 124.1, 123.7, 119.2, 111.7, 109.0, 102.9, 101.5, 93.7, 80.4, 58.2, 53.9, 41.1; MS (ES+) *m/z* 403.2 (M + 1).

[2024] 실시예 10.26

[2025] 1'-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

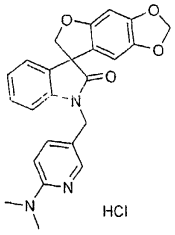
[2026] 

[2027] 2-브로모메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘을 사용하고 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (69%).

[2028] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.34-7.14 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.89-5.84 (m, 2H), 5.07-4.78 (m, 3H), 4.66 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 407.3 (M + 1).

[2029] 실시예 10.27

[2030] 1'-{[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2031]

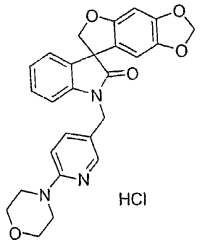
[2032] 밀폐 튜브에 1'-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)-6H-스피로[벤조푸로[6,5-d][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온 (0.10 g, 0.25 mmol) 및 디메틸아민 (2M THF 용액 2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130 ℃에서 밤새 교반하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/2)를 수행하여 1'-{[6-(디메틸아미노)피리딘-3-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (50 mg, 48%)을 백색 고체로 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 중 2.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. mp 146-150 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.36 (td, 1H), 7.25-7.12 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.07-4.87 (m, 3H), 4.72 (d, 1H), 3.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.9, 157.6, 154.6, 150.5, 143.8, 143.4, 142.9, 137.7, 133.5, 130.2, 125.1, 121.8, 120.6, 113.2, 110.4, 103.7, 103.0, 94.3, 81.4, 59.7, 41.1, 39.5; MS (ES+) *m/z* 416.5 (M + 1).

[2033]

[2034] 실시예 10.28

[2035] 1'-[(6-모르폴린-4-일피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2036]

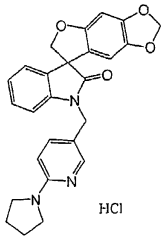
[2037] 디메틸아민 용액 대신 모르폴린을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.27에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (52%). mp 185-200 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.13-8.04 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.10-4.87 (m, 3H), 4.72 (d, 1H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.73-3.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.0, 157.6, 153.7, 150.5, 145.1, 143.8, 142.8, 136.3, 133.5, 130.3, 125.2, 125.1, 123.6, 120.6, 114.6, 110.4, 103.7, 103.0, 94.3, 81.5, 66.7, 59.7, 47.2, 40.9; MS (ES+) *m/z* 458.5 (M + 1).

[2038]

[2039] 실시예 10.29

[2040] 1'-[(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



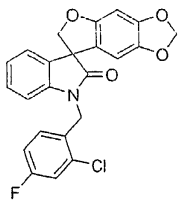
[2041]

[2042] 디메틸아민 용액 대신 피롤리딘을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.27에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (45%). mp 160-165 ℃.

[2043] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.99-7.91 (m, 2H), 7.33 (td, 1H), 7.22-7.06 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.04-4.82 (m, 3H), 4.68 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 2.13 (t, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 177.0, 154.6, 148.0, 147.6, 141.1, 140.8, 139.9, 132.5, 130.5, 127.3, 122.2, 118.8, 117.6, 112.0, 107.4, 100.7, 100.0, 91.3, 78.5, 56.7, 38.0, 23.2; MS (ES+) *m/z* 442.2 (M + 1).

[2044] 실시예 10.30

[2045] 1'-(2-클로로-4-플루오로벤질)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

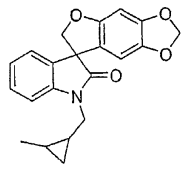


[2046]

[2047] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-2-클로로-4-플루오로벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (54%). mp 174-175 ℃. MS (ES+) m/z 424.2 (M + 1).

[2048] 실시예 10.31

[2049] 1'-[(2-메틸시클로프로필)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

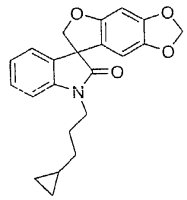


[2050]

[2051] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-2-메틸시클로프로판을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (37%). MS (ES+) m/z 350.3 (M + 1).

[2052] 실시예 10.32

[2053] 1'-(3-시클로프로필프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

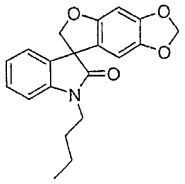


[2054]

[2055] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 (3-브로모프로필)시클로프로판을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (51%). mp 111-113 ℃. MS (ES+) m/z 364.3 (M + 1).

[2056] 실시예 10.33

[2057] 1'-부틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

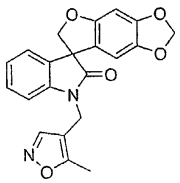


[2058]

[2059] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-브로모부탄을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (62%). mp 119-120 ℃. MS (ES+) m/z 338.3 (M + 1).

[2060] 실시예 10.34

[2061] 1'-[(5-메틸이속사졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



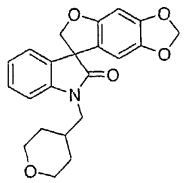
[2062]

[2063] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 4-(브로모메틸)-5-메틸이속사졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (25%). mp 159-161 ℃.

[2064] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-6.91 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.85 (ABq, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 377.3 (M + 1).

[2065] 실시예 10.35

[2066] 1'-(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



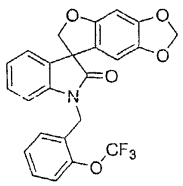
[2067]

[2068] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 4-(브로모메틸)테트라히드로-2H-피란을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (25%). mp 142-144 ℃.

[2069] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-6.85 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.85 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.18-3.86 (m, 2H), 3.63 (ddd, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.38-1.92 (m, 1H), 1.70-1.36 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 380.3 (M + 1).

[2070] 실시예 10.36

[2071] 1'-[2-(트리플루오로메톡시)벤질]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

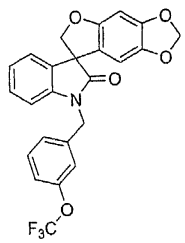


[2072]

[2073] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (77%). mp 130-135 ℃. MS (ES+) m/z 456.3 (M + 1).

[2074] 실시예 10.37

[2075] 1'-[3-(트리플루오로메톡시)벤질]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

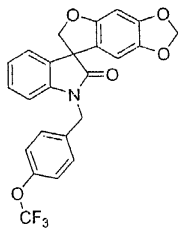


[2076]

[2077] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (65%). mp 88-91 ℃. MS (ES+) m/z 456.3 (M + 1).

[2078] 실시예 10.38

[2079] 1'-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

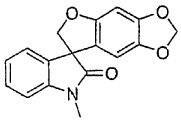


[2080]

[2081] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (50%). mp 99-101 ℃. MS (ES+) m/z 456.3 (M + 1).

[2082] 실시예 10.39

[2083] 1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

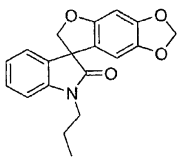


[2084]

[2085] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 요오도메탄을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (72%). mp 142-144 ℃. MS (ES+) m/z 296.2 (M + 1).

[2086] 실시예 10.40

[2087] 1'-프로필스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

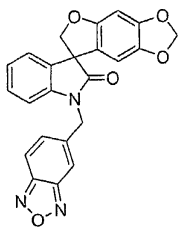


[2088]

[2089] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-브로모프로판을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (64%). mp 158-160 ℃. MS (ES+) m/z 324.4 (M + 1).

[2090] 실시예 10.41

[2091] 1'-(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



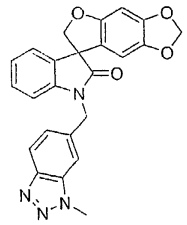
[2092]

[2093] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 5-(브로

모메틸)벤조[c][1,2,5]옥사디아졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (17%). mp 163-165 ℃. MS (ES+) m/z 414.4 (M + 1).

[2094] 실시예 10.42

[2095] 1'-[(1-메틸-1H-벤조트리아졸-6-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

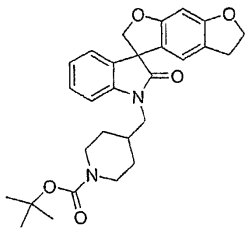


[2096]

[2097] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 6-(브로모메틸)-1-메틸-1H-벤조트리아졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (17%). mp 230-235 ℃. MS (ES+) m/z 427.3 (M + 1).

[2098] 실시예 10.43

[2099] tert-부틸 4-[(2'-옥소-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



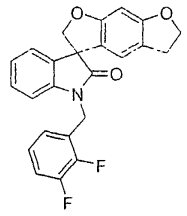
[2100]

[2101] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 tert-부틸 4-(브로모메틸)페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (58%). mp 96-98 ℃.

[2102] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-6.85 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.68 (ABq, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.06-3.73 (m, 2H), 3.68-3.45 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.04-1.82 (m, 1H), 1.76-0.66 (m, 13H); MS (ES+) *m/z* 477.4 (M + 1).

[2103] 실시예 10.44

[2104] 1'-(2,3-디플루오로벤질)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



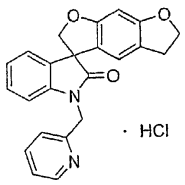
[2105]

[2106] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(브로모메틸)-2,3-디플루오로벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (67%). mp 156-158 ℃.

[2107] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-6.85 (m, 7H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.01 (q, 2H), 4.75 (dd, 2H), 4.46 (t, 2H), 2.92 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 406.2 (M + 1).

[2108] 실시예 10.45

[2109] 1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

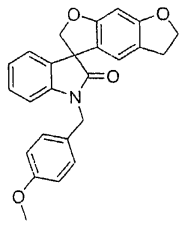
[2110] 

[2111] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 절차에 따라 1'-(피리딘-2-일메틸)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체로 수득하였으며 (27%), 이를 CH_2Cl_2에서 에테르 중 HCl를 과량으로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. mp 208-210 ℃.

[2112] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.53 (m, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.30-6.92 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.24-5.06 (m, 2H), 4.78 (ABq, 2H), 4.46 (t, 2H), 2.94 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 371.4 (M + 1).

[2113] 실시예 10.46

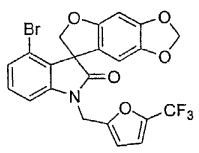
[2114] 1'-(4-메톡시벤질)-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2115] 

[2116] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (56%). mp 120-121 ℃. MS (ES+) m/z 400.2 (M + 1).

[2117] 실시예 10.47

[2118] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2119] 

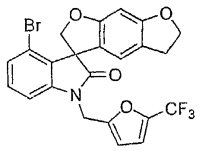
[2120] N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.48 g, 1.33 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.08 g, 1.98 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 0 ℃에서 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 후에, N,N-디메틸포름아미드 (1.00 mL) 중 2-(브로모메틸)-

5-트리플루오로메틸)푸란의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 물 (5.00 mL)을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×20.0 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트:헥산 (35%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (0.46 g, 69%).

[2121] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.14 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.04 (s, 1H) 5.86 (dd, 2H), 4.94 (ABq, 2H), 4.92 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.0, 157.2, 151.6, 151.5, 149.3, 143.4, 142.2, 130.5, 127.8, 129.6, 120.1, 116.0, 112.7, 109.5, 107.9, 102.5, 101.6, 93.3, 77.1, 59.6, 37.1; MS (ES+) *m/z* 508.2 (M + 2).

[2122] 실시예 10.48

[2123] 4'-브로모-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

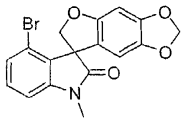
[2124] 

[2125] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 4'-브로모-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (76%). mp 182-184 ℃.

[2126] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.11 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.74 (d1H), 6.41 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 2.98 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 162.4, 162.2, 151.5, 143.4, 130.2, 127.7, 120.5, 120.0, 119.7, 118.4, 117.0, 112.7, 112.6, 109.5, 107.8, 92.9, 77.1, 72.4, 59.1, 37.0, 28.9; MS (ES+) *m/z* 506.3 (M + 1).

[2127] 실시예 10.49

[2128] 4'-브로모-1'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

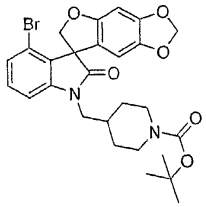
[2129] 

[2130] 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 요오도메탄을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (79%). mp 155-157 ℃.

[2131] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.90 (ABq, 2H), 3.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 157.2, 149.2, 145.1, 142.0, 130.4, 129.9, 127.3, 119.9, 116.3, 107.3, 102.7, 101.5, 93.3, 77.3, 59.7, 26.9; MS (ES+) *m/z* 376.4 (M + 2).

[2132] 실시예 10.50

[2133] tert-부틸 4-[(4'-브로모-2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



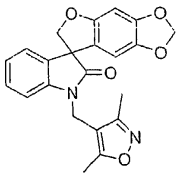
[2134]

[2135] 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 tert-부틸 4-({[(4-메틸페닐)술포닐]옥시}메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (43%).

[2136] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.87 (d, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.73-3.42 (m, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 157.3, 154.7, 149.2, 144.8, 142.1, 130.3, 129.8, 127.3, 120.2, 116.3, 107.6, 102.4, 101.6, 93.4, 79.6, 77.2, 59.6, 46.1, 43.4, 34.9, 28.4; MS (ES+) *m/z* 581.4 (M + 23), 579.4 (M + 23), 503.3 (M - 57), 501.3 (M - 57).

[2137] 실시예 10.51

[2138] 1'-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



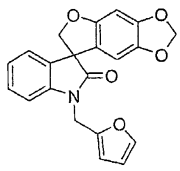
[2139]

[2140] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 4-(클로로메틸)-3,5-디메틸이속사졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (35%). mp 165-167 ℃.

[2141] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.85 (d, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.67 (ABq, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 167.1, 159.1, 156.1, 149.1, 142.4, 141.7, 131.8, 129.0, 124.3, 123.8, 118.9, 108.8, 108.6, 102.9, 101.6, 93.8, 80.6, 58.2, 33.3, 11.5, 10.7; MS (ES+) *m/z* 391.3 (M + 1).

[2142] 실시예 10.52

[2143] 1'-(2-푸릴메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



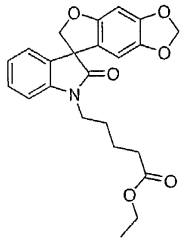
[2144]

[2145] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-클로로메틸푸란을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (40%). mp 110-112 ℃.

[2146] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.34-6.31 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.85 (dd, 2H), 4.92 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 155.9, 149.0, 148.9, 142.6, 142.3, 141.8, 132.2, 128.9, 123.8, 123.5, 119.5, 110.6, 109.3, 108.7, 103.1, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 37.1; MS (ES+) *m/z* 362.5 (M + 1).

[2147] 실시예 10.53

[2148] 에틸 5-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)펜타노에이트의 합성

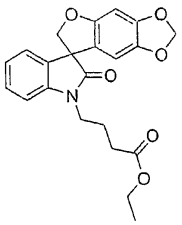
[2149] 

[2150] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 에틸 5-브로모발레레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고무성 물질로 수득하였다 (62%).

[2151] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (d, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.87-3.65 (m, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.20 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 173.1, 155.9, 148.8, 142.3, 142.2, 132.5, 128.9, 124.04, 123.3, 119.5, 108.6, 103.0, 101.5, 93.6, 80.5, 60.4, 58.2, 39.9, 33.7, 26.8, 22.2, 14.2; MS (ES+) *m/z* 432.09 (M + 23).

[2152] 실시예 10.54

[2153] 에틸 4-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)부타노에이트의 합성

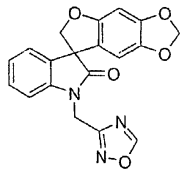
[2154] 

[2155] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 고무성 물질로 수득하였다 (80%).

[2156] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (d, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.88-3.71 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.21(t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 172.8, 156.0, 148.9, 142.4, 142.2, 132.4, 129.0, 124.0, 123.3, 119.4, 108.7, 103.0, 101.5, 93.6, 80.5, 60.7, 58.2, 39.6, 31.2, 22.6, 14.3; MS (ES+) *m/z* 418.08 (M + 23), 396.1 (M + 1).

[2157] 실시예 10.55

[2158] 1'-(1,2,4-옥사디아졸-3-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



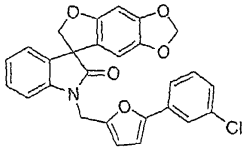
[2159]

[2160] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 3-(클로로메틸)-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (36%). mp 160-162 ℃.

[2161] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dt, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.86 (dd, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 156.0, 149.3, 142.5, 139.6, 131.6, 129.4, 124.8, 124.5, 118.4, 113.6, 108.7, 103.0, 101.7, 93.7, 80.3, 58.2, 29.7, 28.0; MS (ES+) *m/z* 365.2 (M + 1).

[2162] 실시예 10.56

[2163] 1'-{[5-(3-클로로페닐)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



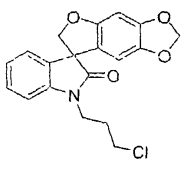
[2164]

[2165] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-(클로로메틸)-5-[3-클로로페닐]푸란을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (22%). mp 205-207 ℃.

[2166] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (t, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (dd, 2H), 4.98 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.9, 152.5, 149.2, 148.9, 142.4, 141.7, 134.8, 132.1, 132.0, 130.1, 128.9, 127.5, 124.0, 123.7, 123.6, 121.7, 119.4, 110.8, 109.2, 106.9, 103.0, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 37.3; MS (ES+) *m/z* 472.2 (M + 1).

[2167] 실시예 10.57

[2168] 1'-(3-클로로프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



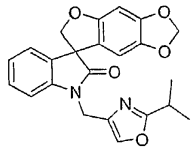
[2169]

[2170] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 1-브로모-3-클로로프로판을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (22%). mp 144-146 ℃.

[2171] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dt, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.01(t, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.68 (ABq, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.06 (t, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 155.8, 148.7, 142.9, 142.2, 132.4, 129.3, 124.1, 123.3, 120.3, 109.3, 103.6, 101.7, 80.3, 57.8, 43.4, 30.6; MS(ES+) *m/z* 358.2 (M + 1).

[2172] 실시예 10.58

[2173] 1'-[(2-이소프로필-1,3-옥사졸-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

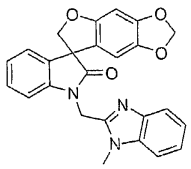
[2174] 

[2175] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 4-클로로메틸-2-이소프로필옥사졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (22%). mp 118-120 ℃.

[2176] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (d, 2H), 4.85 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.71-4.66 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.18 (dd, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 169.1, 155.6, 148.7, 142.4, 142.2, 136.8, 135.2, 132.4, 129.2, 123.9, 123.4, 120.5, 109.9, 103.6, 101.9, 93.7, 79.9, 57.9, 36.2, 28.1, 20.7, 20.6; MS (ES+) *m/z* 405.2 (M + 1).

[2177] 실시예 10.59

[2178] 1'-[(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

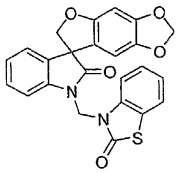
[2179] 

[2180] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-(브로모메틸)-1-메틸-1H-벤즈이미도졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (22%). mp > 250 ℃.

[2181] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.83 (d, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.9, 150.6, 149.6, 148.9, 142.3, 141.7, 132.1, 131.8, 129.8, 128.9, 127.9, 126.8, 126.7, 126.6, 123.9, 123.6, 119.4, 111.0, 110.9, 110.6, 109.3, 103.1, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 37.3; MS (ES+) *m/z* 506.3 (M + 1).

[2182] 실시예 10.60

[2183] 1'-[(2-옥소-1,3-벤조티아졸-3(2H)-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



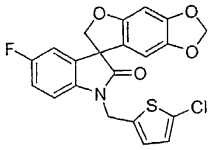
[2184]

[2185] 4"-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3"-인돌]-2"(1"H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3"-인돌]-2"(1"H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 3-(브로모메틸)벤조[d]티아졸-2(3H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (31%).

[2186] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.94-5.85 (m, 5H), 4.69 (td, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.1, 170.6, 155.9, 148.9, 142.2, 141.0, 136.1, 131.8, 129.6, 127.3, 124.5, 124.4, 124.3, 123.7, 121.5, 119.8, 112.1, 110.0, 103.4, 101.9, 93.8, 80.3, 58.3, 47.9; MS (ES+) *m/z* 467.2 (M + 23).

[2187] 실시예 10.61

[2188] 1'-[(5-클로로-2-티에닐)메틸]-5'-플루오로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



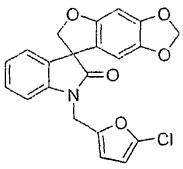
[2189]

[2190] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5'-플루오로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 5-클로로-2-(클로로메틸)티오펜을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (76%). mp 142-144 ℃.

[2191] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.17 (m, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.91 (d, 2H), 5.02 (ABq, 2H), 4.73 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 161.0, 157.8, 156.0, 149.0, 142.2, 138.3, 138.2 (d, $^4J_{CF}$ = 7.0 Hz) 133.6 (d, $^3J_{CF}$ = 33 Hz), 128.3, 127.8, 127.1, 119.5, 115.6 (d, $^1J_{CF}$ = 93 Hz), 112.5 (d, $^1J_{CF}$ = 100 Hz), 110.8 (d, $^3J_{CF}$ = 32 Hz), 103.2, 102.0, 93.9, 79.8, 58.2 (d, $^4J_{CF}$ = 7.0 Hz), 39.0; MS (ES+) *m/z* 430.1 (M + 1).

[2192] 실시예 10.62

[2193] 1'-[(5-클로로-2-푸릴)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2194]

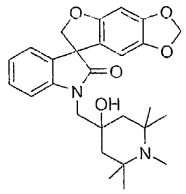
[2195] 무수 디클로로메탄 (50.0 mL) 중 (5-클로로-2-푸릴)메탄올 (2.03 g, 15.3 mmol)의 빙냉 용액에 트리에틸아민 (4.64 g, 45.9 mmol)을 첨가한 후에 티오닐 클로라이드 (3.64 g, 30.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (25.0 mL)으로 켄칭하였다. 수성층을 분리한 후에, 유기층을 10 % 수성 HCl (20.0 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을

진공하에 농축 건조시켜 5-클로로-2-클로로메틸푸란을 황색 오일로 수득하였다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3.00 mL) 중 상기 오일의 용액을 임의의 추가의 정제 없이 직접 무수 N,N-디메틸포름아미드 (9.00 mL) 중 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.84 g, 3.00 mmol) 및 수산화나트륨 (0.48 g, 12.0 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 상온으로 냉각시킨 후에 포화 염화암모늄 (5.0)을 첨가하였다. N,N-디메틸포름아미드를 고진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 10% 수성 HCl (25.0 mL), 염수 (25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (35%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.74 g, 62%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 148-150 ℃.

[2196] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (t, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 4.89 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9 155.8 149.7, 148.8, 142.2, 142.1, 134.8, 132.1, 129.3 124.1, 123.7 120.2, 112.0, 109.9, 108.2 103.2, 101.9, 93.8, 80.0, 57.9 37.0; MS (ES+) *m/z* 396 (M + 1).

[2197] 실시예 10.63

[2198] 1'-[(4-히드록시-1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

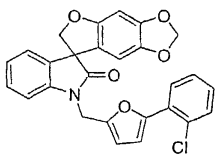
[2199] 

[2200] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 5,5,6,7,7-펜타메틸-1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (70%). mp 210-214 ℃.

[2201] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (d, 2H), 5.20 (br, 1H), 4.70 (ABq, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178.5, 156.0, 148.7, 144.5, 142.2, 132.3, 128.9, 123.8, 123.2, 120.3, 110.9, 104.1, 101.9, 93.7, 80.9, 71.6, 65.3, 57.8, 52.6, 30.2, 28.7, 22.1; MS (ES+) *m/z* 465.4 (M + 1).

[2202] 실시예 10.64

[2203] 1'-{[5-(2-클로로페닐)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2204] 

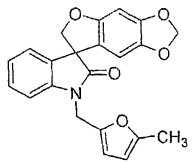
[2205] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 [5-(2-클로로페닐)-2-푸릴]메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (48%). mp 148-150 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.9, 150.3, 149.0, 148.6, 142.4, 141.8, 132.1, 130.8, 130.0, 128.9, 128.7, 128.2, 127.7, 126.9, 123.9, 123.6, 119.4, 111.8, 110.7, 109.2, 103.1, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 37.3; MS (ES+) *m/z* 472.2 (M + 1).

[2206]

[2207] 실시예 10.65

[2208] 1'-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2209]

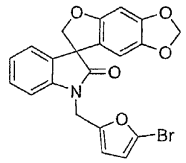
[2210] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 (5-메틸-2-푸릴)메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (70%). mp 117-119 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (t, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.89 (d, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.8, 155.7, 151.9, 148.8, 147.7, 142.3, 142.2, 132.1, 129.2, 124.0, 123.5, 120.4, 110.1, 110.0, 107.0, 103.2, 101.9, 93.8, 79.9, 57.9, 37.2, 13.7; MS (ES+) *m/z* 376 (M + 1).

[2211]

[2212] 실시예 10.66

[2213] 1'-[(5-브로모-2-푸릴)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2214]

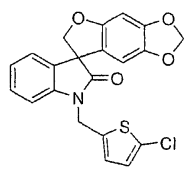
[2215] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 (5-브로모-2-푸릴)메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (76%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.08 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 160.4, 156.3, 153.8, 149.7, 146.1, 137.5, 130.9, 130.8, 126.5, 125.8, 123.1, 121.5, 118.8, 116.4, 108.3, 96.7, 76.6, 71.9, 45.7, 29.1; MS (ES+) *m/z* 440.1 (M + 1), 442.1 (M + 1).

[2216]

[2217] 실시예 10.67

[2218] 1'-[(5-클로로-2-티에닐)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2219]

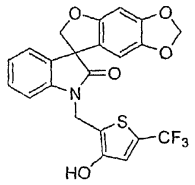
[2220] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 (5-클로로-2-티에닐)메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예

10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (77%). mp 145-146 ℃.

[2221] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (t, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 5.02 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 411.9 (M + 1).

[2222] 실시예 10.68

[2223] 1'-{[3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)-2-티에닐]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

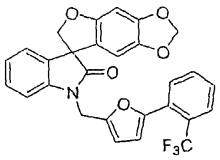
[2224] 

[2225] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 2-(히드록시메틸)-5-(트리플루오로메틸)티오펜-3-올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (48%). mp 225-227 ℃.

[2226] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.01 (dt, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 4.94 (ABq, 2H), 4.70 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176.9, 155.8, 152.3, 148.9, 142.2, 141.9, 132.1, 129.4, 125.9, 125.4, 124.5, 124.2, 123.8, 122.6, 120.9, 120.0, 116.5, 109.5, 103.3, 101.9, 93.8, 80.2, 57.9, 34.9; MS (ES+) *m/z* 460.38 (M - 1).

[2227] 실시예 10.69

[2228] 1'-((5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)푸란-2-일)메틸)-6H-스피로[벤조푸로[6,5-d][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온의 합성

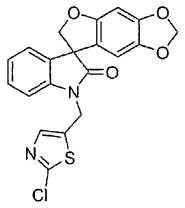
[2229] 

[2230] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 {5-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-2-푸릴}메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (28%). mp 124-126 ℃.

[2231] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.83 (d, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 155.9, 150.6, 149.6, 148.9, 142.3, 141.7, 132.1, 131.8, 129.8, 128.9, 127.9, 126.8, 126.7, 126.6, 123.9, 123.6, 119.4, 111.0, 110.9, 110.6, 109.3, 103.1, 101.5, 93.6, 80.4, 58.2, 37.3; MS (ES+) *m/z* 506.27 (M + 1).

[2232] 실시예 10.70

[2233] 1'-[(2-클로로-1,3-티아졸-5-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2234]

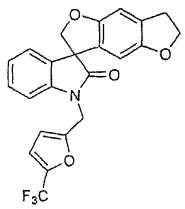
[2235] 무수 CH_2Cl_2 (20.0 mL) 중 (2-클로로-1,3-티아졸-5-일)메탄올 (0.30 g, 2.00 mmol)의 용액에 0 ℃에서 티오닐 클로라이드 (0.50 g, 4.20 mmol)를 첨가한 후에 트리에틸아민 (0.40 g, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 상온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (50.0 mL)로 희석하고, 물 (2×20 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 메틸-에틸 케톤 (10.0 mL)에 용해시킨 후에 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.36 g, 2.00 mmol) 및 탄산세슘 (1.95 g, 6.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 가열하고, 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.032 g, 3.4%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 195-198 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.39-6.93 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.89 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (dd, 2H); MS (ES+) *m/z* 413.1 (M + 1).

[2236]

[2237] 실시예 10.71

[2238] 1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2239]

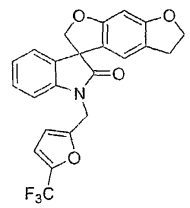
[2240] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 6,7-디히드로스피로[벤조[1,2-b:4,5-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (19%). mp 174-177 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-6.95 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.03 (ABq, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 4.46-4.31 (m, 2H), 3.07 (t, 2H); MS (ES+) *m/z* 428.0 (M + 1).

[2241]

[2242] 실시예 10.72

[2243] 1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2244]

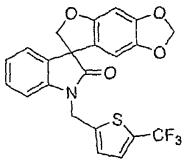
[2245] 5,5-디메틸-5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5,6-디히드로스피로[벤조[1,2-b:5,4-b']디푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.21에 기재

된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (71%). mp 173-176 ℃.

[2246] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-6.90 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 4.75 (ABq, 2H), 4.55-4.36 (m, 2H), 2.88 (t, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 161.7, 161.0, 153.5, 142.0, 140.3, 139.7, 139.2, 132.6, 129.1, 124.1, 123.8, 121.2, 121.0, 120.3, 119.1, 117.7, 114.6, 114.5, 110.4, 109.6, 93.0, 80.0, 72.5, 57.3, 36.8, 28.7; MS (ES+) *m/z* 428.2 (M + 1).

[2247] 실시예 10.73

[2248] 1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-티에닐]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

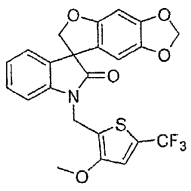
[2249] 

[2250] 무수 디클로로메탄 (12.0 mL) 중 1'-{[3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)-2-티에닐]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.75 g, 1.62 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.49 g, 0.70 mL, 4.85 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.91 g, 0.50 mL, 3.24 mmol)을 0 ℃에서 질소하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 (15.0 mL)으로 켄칭하였다. 수성층을 분리한 후에, 유기층을 10% HCl (10.0 mL), 염수 (10.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 갈색 고무성 물질을 트리플레이트로 수득하였다. 무수 디옥산 (24 mL) 중 상기 트리플레이트 (15.3 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.19 g, 0.17 mmol), 트리에틸아민 (1.66 g, 2.30 mL, 16.5 mmol) 및 포름산 (0.76 mg, 0.60 mL, 16.5 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후에, 용매를 감압하에 제거하였다. 흑색 잔류물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 희석하고, 10% HCl (20.0 mL), 포화 염화암모늄 (20.0 mL), 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트:헥산 (35%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.65 g, 89%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 127-130 ℃.

[2251] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (dt, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 5.17 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.9, 148.9, 144.7, 142.2, 141.8, 132.1, 130.6, 130.5, 129.3, 128.7, 128.0, 124.3, 123.9, 120.0, 109.8, 103.3, 102.0, 93.9, 80.2, 57.8, 38.7; MS (ES+) *m/z* 446.1 (M + 1).

[2252] 실시예 10.74

[2253] 1'-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)-2-티에닐]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2254] 

[2255] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2.00 mL) 중 1'-{[3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)-2-티에닐]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.18 g, 0.39 mmol), NaOH (0.08 g, 1.96 mmol) 및 요오도메탄 (0.17 g, 1.18 mmol)의 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 (10.0 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3×50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (3×20.0 mL), 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다.

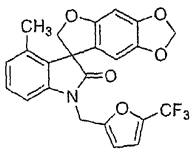
무색 고체를 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 (0.15 g, 81%)을 수득하였다. mp 178-180 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.89 (d, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 155.8, 154.9, 148.9, 142.2, 141.8, 132.1, 129.4, 125.7, 124.3, 123.8, 120.4, 120.3, 120.0, 119.5, 109.4, 103.2, 102.0, 93.9, 80.1, 59.9, 57.9, 34.9; MS (ES+) *m/z* 476.3 (M + 1).

[2256]

[2257] 실시예 10.75

[2258] 4'-메틸-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2259]

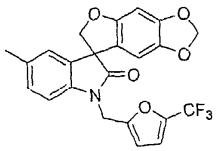
[2260] 4'-브로모-1'-((5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)메틸)-6H-스피로[벤조푸로[6,5-d][1,3]디옥솔-7,3'-인돌린]-2'-온 (0.51 g, 1.00 mmol), 염화리튬 (0.09 mg, 2.00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.09 mg, 10 몰%)의 혼합물을 질소로 플러싱하였다. 상기 혼합물에 무수 1-메틸-2-피롤리디논 (5.00 mL) 및 테트라메틸주석 (0.27 mg, 0.20 mL, 1.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 포화 염화암모늄 (10.0 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트:헥산 (20%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.07 g, 16%)을 무색 고체로 수득하였다. mp 117-119 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (t, 1H), 6.82 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.86 (d, 2H), 4.95 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 2.03 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 156.2, 152.0, 149.1, 142.3, 141.3, 135.6, 129.4, 128.9, 126.0, 120.6, 117.2, 112.7, 112.6, 109.2, 106.5, 102.9, 101.6, 93.3, 78.4, 58.3, 37.0, 17.1; MS (ES+) *m/z* 444.1 (M + 1).

[2261]

[2262] 실시예 10.76

[2263] 5'-메틸-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2264]

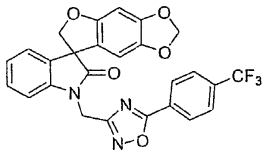
[2265] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (77%). mp 96-98 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.88 (d, 2H), 4.96 (ABq, 2H), 4.80 (ABq, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 444.2 (M + 1).

[2266]

[2267] 실시예 10.77

[2268] 1'-({5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-옥사디아졸-3-일}메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



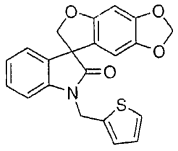
[2269]

[2270] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-[4-(트리플루오로메틸)푸란 대신 3-클로로메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (44%).

[2271] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.17 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 508.1 (M + 1).

[2272] 실시예 10.78

[2273] 1'-(2-티에닐메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



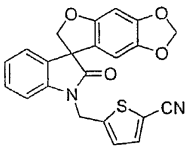
[2274]

[2275] (5-클로로-2-푸릴)메탄올 대신 2-티오펜메탄올을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.62에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (37%).

[2276] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.85 (d, 2H), 5.10 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 378.19 (M + 1).

[2277] 실시예 10.79

[2278] 5-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]티오펜-2-카르보니트릴의 합성



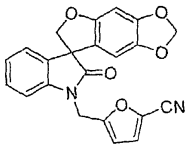
[2279]

[2280] 1'-[(5-브로모-2-티에닐)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.23 g, 0.49 mmol), 시안화아연 (0.07 g, 0.59 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.10 g, 0.11 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.06 g, 0.11 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (6.00 mL) 및 촉매량의 물 (2 방울)의 혼합물을 120 ℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 유기 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (5×15.0 mL)로 추출하고, 합한 유기 용액을 셀라이트 베드를 통해 통과시켰다. 여과물을 포화 수성 염화암모늄 (25.0 mL), 물 (2×35.0 mL) 및 염수 (40.0 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산 중 20 내지 35% 에틸 아세테이트로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 고체를 수득하였으며, 이를 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출하는 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물 (0.09 g, 44%)을 수득하였다.

[2281] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (d, 2H), 5.10 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 403.0 (M + 1).

[2282] 실시예 10.80

[2283] 5-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]-2-푸로니트릴의 합성

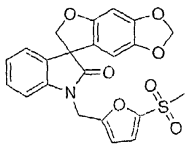
[2284] 

[2285] 1'-[(5-브로모-2-티에닐)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-[(5-브로모-2-푸릴)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.79에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (44%). mp 167-169 ℃.

[2286] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (q, 2H), 4.96 (ABq, 2H), 4.78 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 387.2 (M + 1).

[2287] 실시예 10.81

[2288] 1'-{[5-(메틸술포닐)-2-푸릴]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

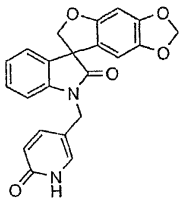
[2289] 

[2290] 1'-[(5-브로모-2-푸릴)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.70 g, 1.59 mmol), 나트륨 메탄술피네이트 (85%, 0.23 g, 1.91 mmol), 요오드화구리(I) (0.04 g, 0.22 mmol), L-프롤린 (0.04 g, 0.35 mmol) 및 디메틸 술폭시드 (4.00 mL)의 혼합물을 100 ℃에서 가열하였다. 3 일 후에, 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물 (50.0 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3×40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (2×50.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트:헥산 (30-50%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.50 g, 71%)을 수득하였다. mp 177-179 ℃.

[2291] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.00 (ABq, 2H), 4.79 (ABq, 2H), 3.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3, 155.9, 154.5, 149.1, 149.1, 142.4, 141.1, 131.9, 129.1, 124.2, 124.1, 119.0, 118.4, 109.9, 108.7, 102.9, 101.6, 93.7, 80.3, 58.2, 43.4, 37.2; MS (ES+) *m/z* 440.0 (M + 1).

[2292] 실시예 10.82

[2293] 1'-[(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2294]

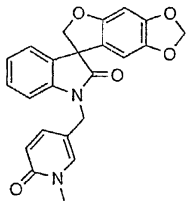
[2295] 무수 아세토니트릴 (5.00 mL) 중 1'-[(6-메톡시피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.23 g, 0.57 mmol), 요오드화나트륨 (0.28 g, 1.87 mmol), 물 (2 방울)의 혼합물에 클로로트리메틸실란 (0.19 g, 1.78 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 중아황산나트륨 (0.20 g)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 염수 (2×25.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르 (2×10.0 mL)로 분쇄하여 표제 화합물 (0.16 g, 72%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다. mp 247-250 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (br, 1H), 7.50 (bd, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.01 (dt, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91- 5.88 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.67- 4.62 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 389.15 (M + 1).

[2296]

[2297] 실시예 10.83

[2298] 1'-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2299]

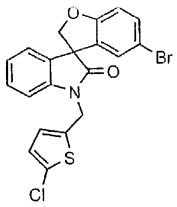
[2300] 4-브로모인돌 대신 1'-[(6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 1-브로모펜탄 대신 요오드화메틸을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (78%). mp 115-118 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.23 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.57-6.48 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.87-5.83 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 4.75-4.52 (m, 3H), 3.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 162.5, 155.9, 149.1, 142.4, 141.6, 139.7, 137.6, 132.1, 129.1, 124.4, 123.9, 121.3, 119.1, 114.0, 108.6, 102.8, 101.6, 93.7, 80.3, 58.2, 40.8, 38.0; MS (ES+) *m/z* 403.3 (M + 1).

[2301]

[2302] 실시예 10.84

[2303] 5-브로모-1'-[(5-클로로-2-티에닐)메틸]스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2304]

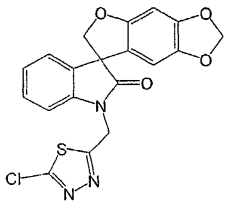
[2305] 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5-브로모스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 4-플루오로벤질 브로마이드 대신 2-클로로-5-(클로로메틸)티오펜을 사용하는 비-결정적

인 변형을 수행하고 실시예 10에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (95%). mp 140-142 ℃.

[2306] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.26 (m, 2H), 7.16-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.97-6.75 (m, 4H), 5.07-4.91 (m, 3H), 4.68 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 446.7 (M + 1), 448.7 (M + 1).

[2307] 실시예 10.85

[2308] 1'-[(5-클로로-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

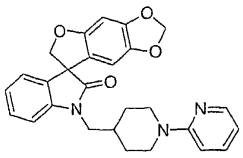
[2309] 

[2310] 무수 테트라히드로푸란 (12.0 mL) 중 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.56 g, 1.99 mmol) 및 (5-클로로-1,3,4-티아디아졸-2-일)메탄올 (0.30 g, 1.99 mmol)의 용액에 트리부틸포스핀 (0.60 g, 2.99 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반한 후에 N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복스아미드 (0.51 g, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 수성 염화암모늄 (10.0 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (350 mL)로 희석하였다. 유기층을 수성 포화 염화나트륨 (2×25.0 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/2)를 수행하여 표제 화합물 (0.20 g, 24%)을 황색 빛 고체로 수득하였다. mp 194-197 ℃.

[2311] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,) δ 7.30 (dt, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.05 (dt, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.43 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.67 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 177.2, 168.3, 155.8, 155.4, 148.9, 142.2, 141.9, 132.2, 129.4, 124.2, 124.0, 120.1, 109.8, 103.7, 101.9, 93.8, 80.1, 67.5, 57.9, 25.6; MS (ES+) *m/z* 414.2 (M + 1), 416.2 (M + 1).

[2312] 실시예 10.86

[2313] 1'-[(1-피리딘-2-일피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2314] 

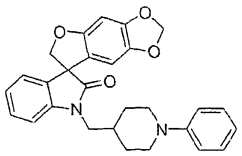
[2315] DMF (5.00 mL) 중 1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로브로마이드 (0.20 g, 0.44 mmol), 2-브로모피리딘 (0.16 mL, 0.65 mmol), 요오드화테트라부틸암모늄 (0.05 g) 및 DBU (0.16 mL, 1.09 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 물 (30.0 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 2회 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 백색 고체 (0.05 g, 27%)를 수득하였다. mp 95-97 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.91-5.84 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 3.82-3.53 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.22-2.05 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 158.8, 156.1, 149.0, 147.4, 142.8, 142.5, 138.0, 132.4, 129.1, 124.2, 123.5, 119.5, 112.9, 108.8, 107.7, 103.1, 101.7, 93.8, 80.7, 58.3, 46.0, 45.5, 45.4, 35.2, 29.8, 29.7; MS (ES+) *m/z* 456 (M + 1).

[2316]

[2317] 실시예 10.87

[2318] 1'-[(1-페닐-2-일피페리딘-4-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2319]

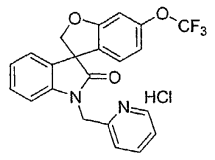
[2320] 톨루엔 중 1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로브로마이드 (0.20 g, 0.44 mmol), 2-브로모벤젠(0.07 mL, 0.65 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.03 g, 0.03 mmol), BINAP (0.06 g, 0.10 mmol) 및 $NaOBu^t$ (0.13 g, 1.30 mmol)의 혼합물을 질소하에 100 ℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 물 (30.0 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50.0 mL)로 2회 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 백색 고체 (0.10 g, 48%)를 수득하였다. mp 76-78 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.16 (m, 4H), 7.12-6.80 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.87 (dd, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.87-3.55 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.12-1.94 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.71-1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 156.1, 149.0, 142.9, 142.5, 132.4, 129.2, 129.1, 124.2, 123.4, 119.9, 119.5, 116.9, 108.8, 103.1, 101.6, 93.8, 80.8, 60.5, 58.3, 49.8, 46.1, 34.8, 30.1, 30.0; MS (ES+) *m/z* 455 (M + 1).

[2321]

[2322] 실시예 10.88

[2323] 1'-(피리딘-2-일메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2324]

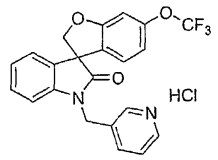
[2325] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)푸란 대신 2-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 절차에 따라 1'-(피리딘-2-일메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 수득하였으며, 이를 디옥산 중 4.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다 (39%). mp 150-152 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.89-8.78 (m, 1 H), 8.62-8.47 (m, 1H), 8.07-7.00 (m, 2H), 7.42-6.70 (m, 7H), 5.52-5.31 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 4.89 (d, 1H); ^{13}C NMR(75 MHz, CD_3OD) δ 179.4, 163.5, 153.1, 152.7, 148.2, 143.8, 142.8, 133.1, 130.6, 129.3, 127.4, 126.8, 125.7, 125.6, 125.4, 114.9, 110.4, 104.9, 82.0, 58.9, 43.0; MS (ES+) *m/z* 413 (M + 1).

[2326]

[2327] 실시예 10.89

[2328] 1'-(피리딘-3-일메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2329]

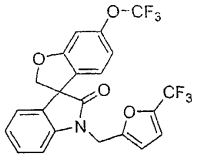
[2330] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-2-(트리플루오로메틸)푸란 대신 3-(브로모메틸)피리딘 히드로브로마이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 절차에 따라 1'-(피리딘-3-일메틸)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 수득하였으며, 이를 디옥산 중 4.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (70%). mp 151-153 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.07-8.61 (m, 3 H), 8.19-8.04 (m, 1H), 7.42-6.71 (m, 7H), 5.28 (s, 2H), 5.05 (d, 1H), 4.86 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.43, 163.5, 151.8, 147.0, 142.9, 142.4, 142.2, 133.0, 130.6, 129.3, 128.9, 125.5, 125.4, 125.3, 114.9, 110.5, 104.9, 82.0, 58.9, 42.0; MS (ES+) *m/z* 413 (M + 1).

[2331]

[2332] 실시예 10.90

[2333] 6-(트리플루오로메톡시)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2334]

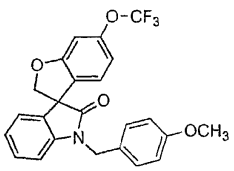
[2335] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (82%). mp 78-80 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (td, 1H), 7.21-6.98 (m, 3H), 6.86-6.73 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.77 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7, 161.7, 151.9, 150.6, 141.5, 131.7, 129.5, 127.5, 124.2, 124.2, 124.0, 114.1, 112.8, 112.8, 109.6, 109.2, 104.3, 80.7, 57.6, 37.1; MS (ES+) *m/z* 470 (M + 1).

[2336]

[2337] 실시예 10.91

[2338] 1'-(4-메톡시벤질)-6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2339]

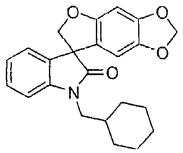
[2340] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 6-(트리플루오로메톡시)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 4-메톡시벤질 클로라이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백

색 고체로 수득하였다 (91%). mp 82-84 ℃.

[2341] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-6.80 (m, 9H), 6.68 (s, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 161.8, 159.4, 150.5, 142.3, 132.0, 129.2, 128.9, 127.7, 124.1, 124.0, 123.7, 122.2, 118.8, 114.4, 114.1, 109.7, 104.3, 80.9, 57.6, 55.4, 43.9; MS (ES+) *m/z* 442 (M + 1).

[2342] 실시예 10.92

[2343] 1'-(시클로헥실메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

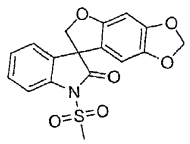
[2344] 

[2345] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 브로모메틸시클로헥산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (74%). mp 153-154 ℃.

[2346] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (td, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.72-3.44 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 6H), 1.32-0.99 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 156.1, 148.9, 143.0, 142.4, 132.5, 128.9, 124.0, 123.2, 119.7, 109.0, 103.2, 101.6, 93.7, 80.8, 58.3, 46.8, 36.3, 31.1, 31.0, 26.4, 25.9, 25.8; MS (ES+) *m/z* 378 (M + 1), 400 (M + 23).

[2347] 실시예 10.93

[2348] 1'-(메틸술포닐)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

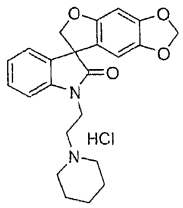
[2349] 

[2350] 4'-브로모스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 대신 메탄술포닐 클로라이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.47에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (51%). mp 215-217 ℃.

[2351] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.93-5.87 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 155.8, 149.5, 142.7, 138.1, 130.5, 129.7, 125.9, 124.3, 118.5, 113.8, 102.9, 101.8, 93.8, 80.6, 58.8, 41.8; MS (ES+) *m/z* 360 (M + 1), 382 (M + 23).

[2352] 실시예 10.94

[2353] 1'-(2-피페리딘-1-일에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2354]

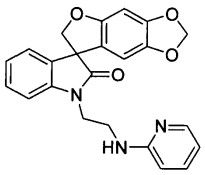
[2355] THF (10.0 mL) 중 1'-(2-아미노에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.20 g, 0.62 mmol), 1,5-디브로모펜탄 (0.08 mL, 0.62 mmol) 및 트리에틸아민 (0.17 mL, 1.23 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 환류시키고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 1'-(2-피페리딘-1-일에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-21(1'H)-온을 수득하였으며, 이를 디옥산 중 4.0M HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다 (28%). mp > 240 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (t, 1H), 7.27-7.11 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.40-4.13 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.66-3.37 (m, 3H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.06-1.45 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 180.4, 157.5, 150.5, 143.8, 142.5, 133.9, 130.3, 125.3, 125.1, 120.6, 110.2, 103.9, 102.9, 94.2, 81.4, 59.7, 55.4, 54.9, 53.9, 36.4, 24.2, 22.6; MS (ES+) *m/z* 393 (M + 1).

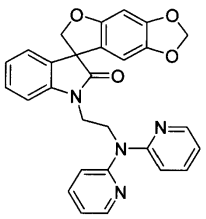
[2356]

[2357] 실시예 10.95

[2358] 1'-[2-(피리딘-2-일아미노)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 및 1'-[2-(디피리딘-2-일아미노)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



및



[2359]

[2360] 1'-(피페리딘-4-일메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-(2-아미노에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 2-브로모벤젠 대신 2-브로모피리딘을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.87에 기재된 절차에 따라 1'-(2-(피리딘-2-일아미노)에틸)-스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 크로마토그래피로부터 첫번째 분획으로서 백색 고체로 수득하였다 (5%). mp 61-63 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, 1H), 7.50-6.97 (m, 5H), 6.57 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.15-3.94 (m, 2H), 3.81-3.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.4, 158.2, 156.0, 149.0, 148.0, 142.4, 142.38, 137.4, 132.3, 129.1, 124.0, 123.5, 119.5, 113.3, 109.0, 108.3, 103.2, 101.6, 93.7, 80.5, 58.3, 40.1, 39.9; MS (ES+) *m/z* 402 (M + 1).

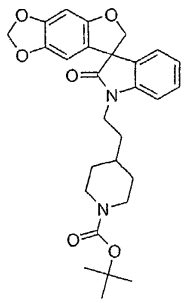
[2361]

[2362] 1'-(2-(디피리딘-2-일아미노)에틸)-스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 크로마토그래피로부터 두번째 분획으로 수득하였다 (31%). mp 165-167 ℃.

[2363] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.09-6.83 (m, 7H), 6.47 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.88-5.81(m, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.67-4.49(m, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.20 (t, 2H); ^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 157.0, 156.0, 148.8, 148.4, 143.1, 142.3, 137.4, 132.3, 128.9, 123.6, 123.1, 119.6, 117.5, 114.5, 109.3, 103.4, 101.6, 93.6, 80.7, 58.2, 45.9, 39.5; MS (ES+) *m/z* 479 (M + 1).

[2364] 실시예 10.96

[2365] tert-부틸 4-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

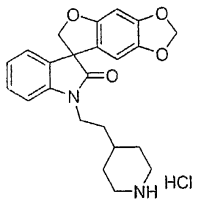
[2366] 

[2367] 4-플루오로벤질 브로마이드 대신 tert-부틸 4-(2-{[(4-메틸페닐)술포닐]옥시}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (95% 수율). mp 173-175 ℃.

[2368] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.90-5.84 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.0-3.64 (m, 4H), 2.75-2.58 (m, 2H), 1.85-1.09 (m, 16H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 156.0, 155.0, 149.0, 142.4, 142.2, 132.6, 129.0, 124.2, 123.4, 119.5, 108.6, 103.0, 101.6, 93.8, 80.5, 79.5, 58.3, 38.0, 34.0, 33.9, 32.1, 31.9, 28.6; MS (ES+) *m/z* 515 (M + 23), 393 (M - 100).

[2369] 실시예 10.97

[2370] 1'-(2-피페리딘-4-일에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

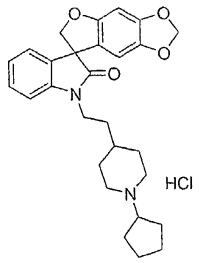
[2371] 

[2372] 디옥산 (5.00 mL) 중 tert-부틸 4-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트 (0.94 g, 1.91 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0M HCl (2.00 mL, 8.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 30 분 동안 교반한 후에 무수 에테르 (40.0 mL)를 첨가하였다. 침전된 백색 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.75 g, 91%)을 수득하였다.

[2373] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.97-3.75 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.82-1.37 (m, 5H); ^{13}C NMR(75 MHz, CD_3OD) δ 179.8, 157.6, 150.4, 143.7, 143.4, 133.6, 130.3, 124.9, 124.8, 120.8, 110.3, 103.7, 102.9, 94.3, 81.4, 59.8, 45.2, 38.5, 34.4, 32.6, 29.8, 29.7; MS (ES+) *m/z* 393 (M + 1).

[2374] 실시예 10.98

[2375] 1'-[2-(1-시클로펜틸피페리딘-4-일)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2376]

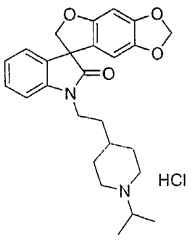
[2377] 디클로로에탄 (5.00 mL) 중 시클로펜타논 (0.04 mL, 0.45 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.12 mL, 0.84 mmol)의 용액에 1'-(2-피페리딘-4-일에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드 (0.12 g, 0.28 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (0.10 g, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/메탄올/수산화암모늄 (15/1/0.1)으로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 1'-[2-(1-시클로펜틸피페리딘-4-일)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 디옥산 중 4.0M HCl로 처리하여 표제 화합물 (0.05 g, 32% 수율)을 수득하였다. mp 153-155 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (td, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.98-3.75 (m, 2H), 3.68-3.38 (m, 3H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.92-1.37 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.8, 157.6, 150.4, 143.8, 143.4, 133.6, 130.3, 124.9, 124.8, 120.8, 110.3, 103.7, 103.0, 94.3, 81.4, 69.1, 59.8, 53.2, 38.6, 34.3, 32.5, 30.6, 30.5, 29.4, 24.7; MS (ES+) *m/z* 461 (M + 1).

[2378]

[2379] 실시예 10.99

[2380] 1'-[2-(1-이소프로필피페리딘-4-일)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2381]

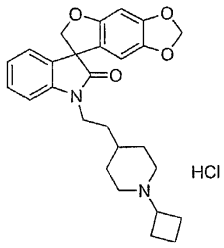
[2382] 시클로펜타논 대신 아세톤을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.98에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (42%). mp 155-156 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.84 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 3.98-3.75 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.82-1.44 (m, 5H), 1.35 (d, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.8, 157.6, 150.5, 143.8, 143.4, 133.6, 130.3, 125.0, 124.8, 120.8, 110.3, 103.7, 103.0, 94.3, 81.4, 59.8, 59.6, 38.6, 34.2, 32.7, 30.6, 30.5, 24.2, 16.9. 15.4; MS (ES+) *m/z* 435 (M + 1).

[2383]

[2384] 실시예 10.100

[2385] 1'-[2-(1-시클로부틸피페리딘-4-일)에틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2386]

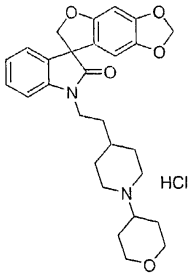
[2387] 시클로펜타논 대신 시클로부타논을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.98에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (81%). mp 158-160 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, 1H), 7.21-7.05 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.98-3.39 (m, 5H), 2.85-2.59 (m, 2H), 2.43-1.42 (m, 13H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.8, 157.6, 150.4, 143.7, 143.4, 133.6, 130.3, 124.9, 124.8, 120.8, 110.4, 103.8, 103.0, 94.2, 81.5, 60.5, 59.8, 50.8, 38.6, 34.4, 32.5, 30.1, 26.8, 14.4; MS (ES+) *m/z* 447 (M + 1).

[2388]

[2389] 실시예 10.101

[2390] 1'-{2-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일]에틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



[2391]

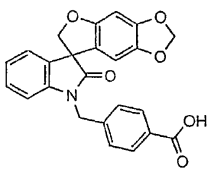
[2392] 시클로펜타논 대신 테트라히드로-4H-피란-4-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 10.98에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (45%). mp 168-170 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, 1H), 7.21-7.06 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.12-3.31 (m, 9H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.25-1.45 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179.8, 157.6, 150.4, 143.7, 143.4, 133.6, 130.3, 125.0, 124.8, 120.8, 110.3, 103.8, 102.9, 94.3, 81.4, 67.2, 64.1, 59.8, 50.7, 38.6, 34.2, 32,7, 30.6, 30.5, 28.7; MS (ES+) *m/z* 477 (M + 1).

[2393]

[2394] 실시예 11

[2395] 4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산의 합성



[2396]

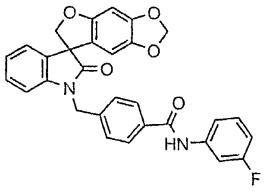
[2397] 메틸 2-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트 대신 메틸 4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조에이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 6에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였다 (100%).

^{1}H NMR

[2398] (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.96 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.76 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 167.5, 156.0, 148.9, 142.6, 142.3, 141.8, 132.1, 130.5, 130.3, 129.3, 127.7, 124.2, 123.7, 120.1, 109.9, 103.5, 101.9, 93.8, 80.4, 58.0, 43.4.

[2399] 실시예 12

[2400] N-(3-플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[2401] 

[2402] A. 4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조일 클로라이드의 원액 제조

[2403] 무수 클로로포름 (50.0 mL) 중 4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤조산 (2.08 g, 5.00 mmol)의 교반된 슬러리에 옥살릴 클로라이드 (0.95 g, 7.50 mmol)를 상온에서 첨가한 후에 DMF 1 방울을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공하에 증발 건조시켰다. 잔류물을 무수 디클로로메탄 (60.0 mL)에 용해시켜 사용하기 위한 산 클로라이드 원액을 형성하였다.

[2404] B. N-(3-플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드의 합성

[2405] 무수 디클로로메탄 (2.00 mL) 및 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.32 mmol) 중 3-플루오로페닐아민 (0.02 mL, 0.24 mmol)의 용액에 위와 같이 수득한 산 클로라이드 원액 (2.0 mL, 디클로로메탄 중 0.081M)을 상온에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 15% HCl 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 생성물을 헥산을 첨가하여 침전시켰다. 백색 고체를 여과하고, 수집하여 표제 화합물 (0.06 g)을 수득하였다 (70% 수율).

^{1}H NMR

[2406] (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H); MS (ES+), *m/z* 509.1 (M + 1).

[2407] 실시예 12.1

[2408] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 12에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[2409]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
500	*N*-부틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.2
501	*N*-(3-플루오로벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
502	1'-[4-(피페리딘-1-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	483.2
503	*N,N*-디이소프로필-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.1
504	*N*-(4-클로로벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	540.1
505	*N*-(3-클로로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	526.1
506	*N*-(2-플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	509.2
507	*N*-(2-에틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
508	*N*-(4-에틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
509	*N*-(4-메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	505.2
510	*N*-(3,5-디메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
511	*N*-(2,3-디메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
512	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-펜틸벤즈아미드	485.1
513	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-프로필벤즈아미드	457.1

[2410]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
514	*N*-이소프로필-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	457.1
515	*N*-이소부틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	471.1
516	*N*-헥실-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.2
517	*N*-시클로헥실-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	497.2
518	*N*-시클로펜틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	483.2
519	*N*-헵틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.2
520	*N*-(2-메톡시벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.2
521	*N*-(2,6-디메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
522	*N*-(2-메톡시페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.2
523	*N*-시클로프로필-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	455.1
524	*N*-(3-메톡시프로필)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.2
525	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-페닐벤즈아미드	491.2

[2411]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
526	*N*-(2,4-디메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드	519.2
527	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(테트라히드로푸란-2-일메틸)벤즈아미드	499.2
528	*N,N*-디벤질-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.2
529	*N*-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	514.2
530	*N*-메틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	429.2
531	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	559.1
532	*N*-에틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	443.1
533	*N*-(3-에톡시프로필)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	501.2
534	*N*-(4-메톡시벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.2
535	*N*-(3,5-디클로로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	560.2
536	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-피리딘-3-일벤즈아미드	492.2
537	*N*-(4-시아노페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	516.2

[2412]

[2413]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
538	*N*-(4-메틸펜틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.2
539	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드	497.2
540	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드	506.1
541	*N*-[2-(3-클로로페닐)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	554
542	*N*-(2-푸릴메틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	495.1
543	*N*-(3-플루오로-2-메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1
544	*N*-헥실-*N*-메틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	513.1
545	*N*-(3-이소프로폭시프로필)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	515.2
546	*N*-(2-에톡시에틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	487.2
547	*N*-(시클로프로필메틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)메틸]벤즈아미드	469.1
548	*N*-(4-메톡시페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	521.1

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
549	*N*-시클로부틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	469.1
550	*N*-(2,2-디페닐에틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	595.2
551	*N*-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	537.2
552	*N*-(시클로헥실메틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	511.2
553	*N*-(2-플루오로-4-메틸페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.2
554	*N*-[2-(4-메틸페닐)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	533.2
555	*N*-(2-에틸부틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	499.2
556	*N*-벤질-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	505.1
557	*N*-(2-메톡시에틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	473.1
558	1'-[4-(모르폴린-4-일카르보닐)벤질]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	485.1
559	*N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	588.2
560	*N*-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	549.2

[2414]

[2415]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
561	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드	559.1
562	*N*-[4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	594.1
563	*N*-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	577.1
564	*N*-(2-시아노에틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	468.1
565	*N*-[(1S)-1-시클로헥실에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.2
566	*N*-[(1R)-1-시클로헥실에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	525.2
567	*N*-(2,4-디플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	527.1
568	*N*-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	531.2
569	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-티에닐메틸)벤즈아미드	511.2
570	*N*-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	526.2
571	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(4-프로필페닐)벤즈아미드	533.2
572	*N*-(2,5-디플루오로벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.1

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
573	*N*-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-5-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	531.2
574	*N*-(2,5-디플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	527.1
575	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[4-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.1
576	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(2-티에닐)에틸]벤즈아미드	525.1
577	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드	506.2
578	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-[2-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드	573.1
579	*N*-[2-(4-클로로페닐)에틸]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	554
580	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-(2-피롤리딘-1-일에틸)벤즈아미드	512.2
581	*N*-(3-메틸피리딘-2-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	506.1
582	*N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-*N*-메틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	514.2
583	*N*-1,3-벤조디옥솔-5-일-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	535.1
584	*N*-(2-모르폴린-4-일에틸)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	528.2

[2416]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
585	1'-{4-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]벤질}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	562.2
586	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-1,3-티아졸-2-일벤즈아미드	498.1
587	*N*-(6-메톡시피리딘-3-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	522.1
588	*N*-(3,5-디클로로벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	574.1
589	*N*-1-나프틸-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	541.2
590	1'-(4-{[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]카르보닐}벤질)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	618.2
591	*N*-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	520.2
592	4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]-*N*-피리미딘-4-일벤즈아미드	493.1
593	*N*-(5-메틸-1,3-티아졸-2-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	512.2
594	*N*-(2-시아노-6-플루오로페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	534.1
595	*N*-(4-메틸벤질)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	519.1
596	*N*-[3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필]-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	523.1

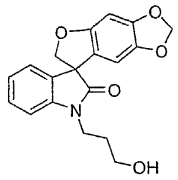
[2417]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M + 1)
597	*N*-(4-모르폴린-4-일페닐)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	576.2
598	1'-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]벤질}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	498.2
599	*N*-(5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-[(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)메틸]벤즈아미드	539.2

[2418]

[2419] 실시예 13

[2420] 1'-(3-히드록시프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2421]

[2422] MeOH (150 mL) 중 1'-[3-(벤질옥시)프로필]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (6.27 g, 14.5 mmol) 및 10% Pd/C (0.5 g)의 현탁액을 정상 압력의 수소하에 밤새 수소화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물 (4.82 g)을 백색 고체로 수득하였다 (98% 수율).

[2423] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-6.93 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.01-3.81 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.89 (br, 1H), 1.99-1.91(m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 156.0, 148.9, 142.4, 142.1, 132.3, 129.0, 128.9, 124.1, 123.9, 119.0, 108.6, 103.0, 101.5, 93.6, 80.4, 58.3, 37.8, 29.8; MS (ES+) *m/z* 340.2 (M + 1).

[2424] 실시예 14

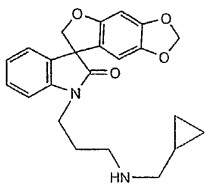
[2425] 3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로파날의 합성

[2426] 디클로로메탄 (150 mL) 중 1'-(3-히드록시프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (4.82 g, 14.2 mmol)의 용액에 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오드옥솔-3(1H)-온 (7.00 g, 16.7 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 4 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% $Na_2S_2O_3$ 용액, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 크로마토그래피를 수행하고, 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (3.86 g)을 수득하였다 (80% 수율).

[2427] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.33-6.92 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H); MS (ES+, *m/z*) 338.1 (M + 1).

[2428] 실시예 15

[2429] 1'-{3-[(시클로프로필메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2430]

[2431] THF (5.00 mL) 중 3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로파날 (0.07 g, 0.20 mmol)의 용액에 (아미노메틸)시클로프로판 (0.30 mmol) 및 MP-트리아세톡시보로히드라이드 (0.26 g, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 밤새 진탕시킨 후에, 중합체-결합된 4-페닐옥시벤즈알데히드 (0.25 g, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 밤새 또 진탕시킨 후에, 혼합물을 에테르 (10.0 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 재결정화시켜 표제 화합물 (0.05 g)을 백색 고체로 수득하였다 (62% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-6.92 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.97-3.77(m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.56-0.47 (m, 2H), 0.25-0.18 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 393.3 (M + 1).

[2432]

[2433] 실시예 15.1

[2434] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 15에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
600	1'-{3-[(4-플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	447.0
601	1'-{3-[(4-클로로페닐)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	449.2
602	1'-[3-(펜틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.1
603	1'-{3-[(2-에톡시에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	411.1
604	1'-{3-[(3-메톡시프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	411.1
605	1'-{3-[(3-메틸부틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.6
606	1'-{3-[(3-에톡시프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	425.6
607	1'-{3-[(2,2-디메틸프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.1
608	3-{[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아미노}프로판니트릴	392.4
609	1'-{3-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	421.1
610	1'-[3-(시클로프로필아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	379.1
611	1'-[3-(시클로부틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	393.1
612	1'-{3-[(2-시클로프로필에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.1
613	1'-[3-(이소부틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	395.1
614	1'-[3-(헥실아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.5

[2435]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
615	1'-[3-(헵틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	437.1
616	1'-[3-(이소프로필아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	381.7
617	1'-{3-[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.1
618	1'-[3-(벤질아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	429.1
619	1'-{3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	443.1
620	1'-[3-(디벤질아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	519.4
621	1'-[3-(프로필아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	381.1
622	1'-(3-{[2-(3-플루오로페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	461.5
623	1'-{3-[(3-페닐프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	457.5
624	1'-{3-[(2,2-디페닐에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	519.4
625	1'-(3-{[2-(4-메틸페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	457.5
626	1'-(3-{[2-(3-클로로페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	477.3
627	1'-{3-[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	444.2
628	1'-{3-[(피리딘-4-일메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.5
629	1'-(3-{[2-(4-플루오로페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	461.0

[2436]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
630	1'-{3-[(피리딘-2-일메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	430.2
631	1'-(3-{[(1*R*)-1-시클로헥실에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	449.1
632	1'-{3-[(2-푸릴메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	419.4
633	1'-{3-[(4-클로로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	463.1
634	1'-{3-[(4-메톡시벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	459.4
635	1'-{3-[(3-이소프로폭시프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	439.1
636	1'-(3-{[2-(2-플루오로페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	461.0
637	1'-{3-[(3,3-디메틸부틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.5
638	1'-{3-[(시클로헥실메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	435.0
639	1'-(3-{[(1*S*)-1-시클로헥실에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	436.5
640	1'-{3-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	449.1
641	1'-{3-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	450.5
642	1'-{3-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	452.4
643	1'-[3-(시클로헥실아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	421.5
644	1'-[3-(시클로펜틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.3
645	1'-{3-[(2-클로로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	463.2

[2437]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
646	1'-(3-피롤리딘-1-일프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	393.5
647	1'-[3-(디부틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	451.5
648	1'-(3-피페리딘-1-일프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	407.0
649	1'-[3-(디프로필아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.2
650	1'-(3-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	410.5
651	1'-(3-{[2-(디에틸아미노)에틸](메틸)아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	452.1
652	1'-(3-{[2-(디이소프로필아미노)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	466.1
653	1'-[3-(디이소프로필아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	423.0
654	1'-[3-(메틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	353.0
655	1'-[3-(에틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	367.0
656	1'-{3-[비스(2-메톡시에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	455.0
657	1'-{3-[(2-플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	446.9
658	1'-{3-[(3,5-디플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	464.9
659	1'-(3-{[3-(디메틸아미노)프로필]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	424.0
660	1'-[3-(디에틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	394.9

[2438]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
661	1'-[3-(옥틸아미노)프로필]스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	451.5
662	1'-{3-[(1-메틸부틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.0
663	1'-{3-[부틸(메틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.0
664	1'-{3-[(2-이소프로폭시에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	425.0
665	1'-{3-[(2,4-디플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	464.9
666	1'-{3-[(2-메틸벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	443.0
667	1'-{3-[(3-플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	446.9
668	1'-{3-[(2,6-디플루오로벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	464.9
669	1'-{3-[(1,2-디메틸프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	409.0
670	1'-(3-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	450.4
671	1'-{3-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	444.5
672	1'-{3-[(1-메틸-2-피닐에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	457.0
673	1'-(3-{[2-(2-클로로페닐)에틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	476.9
674	1'-{3-[(2-시클로헥실에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	448.1
675	1'-{3-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	444.2
676	1'-{3-[(2-비페닐-4-일에틸)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	519.6

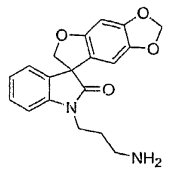
[2439]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
677	1'-{3-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	466.2
678	1'-(3-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}프로필)스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	433.3
679	1'-{3-[(3-메틸벤질)아미노]프로필}스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'*H*)-온	443.4

[2440]

[2441] 실시예 16

[2442] 1'-(3-아미노프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

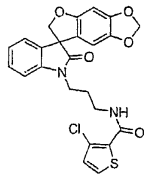
[2443] 

[2444] 에탄올 (70.0 mL) 중 2-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로필]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (3.20 g, 6.80 mmol)의 용액에 히드라진 일수화물 (1.87 g, 37.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 다시 용해시켰다. 용액을 중탄산나트륨 및 염수 용액으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물 (2.50 g)을 수득하였다 (75% 수율).

[2445] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.24 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.82 (m, 2H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.98-3.71 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.97 (br, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 155.9, 148.9, 142.3, 142.2, 132.4, 129.0, 124.0, 123.4, 119.4, 108.7, 103.0, 101.5, 93.6, 80.5, 58.2, 38.8, 37.5, 30.6; MS (ES+) *m/z* 339.3 (M + 1).

[2446] 실시예 17

[2447] 3-클로로-N-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로필]티오펜-2-카르복스아미드의 합성

[2448] 

[2449] 디클로로메탄 (4.00 mL) 중 1'-(3-아미노프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.05 g, 0.13 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.03 g, 0.26 mmol) 및 3-클로로티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (0.02 g, 0.12 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 15% HCl 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 생성물을 헥산을 첨가하여 침전시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 (0.04 g)을 수득하였다 (67% 수율).

[2450] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33-7.27- (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08-7.03- (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.95 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.96-3.79- (m, 2H), 3.53-3.36- (m, 2H), 2.04-1.93- (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 160.6, 156.0, 149.0, 142.4, 141.8, 132.5, 129.4, 129.2, 129.1, 124.2, 123.7, 123.6, 119.2, 108.5, 102.9, 101.6, 93.7, 80.5, 58.3, 37.4, 36.5, 27.3; MS (ES+) *m/z* 483 (M + 1).

[2451] 실시예 17.1

[2452] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 17에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
680	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]시클로프로판카르복스아미드	407.3
681	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]시클로부탄카르복스아미드	421.3

[2453]

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
682	2-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]니코틴아미드	478.3
683	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]시클로펜탄카르복스아미드	435.3
684	2,2-디메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]프로판아미드	423.3
685	2-(4-메톡시페닐)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	487.3
686	4-tert-부틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	499.2
687	3,3-디메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]부탄아미드	437.3
688	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]비페닐-4-카르복스아미드	519.3
689	3-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1-벤조푸란-2-카르복스아미드	497.2
690	2-(벤질옥시)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	487.3
691	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-푸라미드	433.3
692	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1,3-벤조디옥솔-5-카르복스아미드	487.3
693	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]퀴놀린-2-카르복스아미드	494.3
694	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-페닐아세트아미드	457.4
695	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]피페리딘-1-카르복스아미드	450.3

[2454]

[2455]

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
696	2-메톡시-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	411.2
697	4-(디메틸아미노)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	486.3
698	4-에톡시-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	487.3
699	2-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]부탄아미드	423.3
700	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-페녹시아세트아미드	473.2
701	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]퀴녹살린-2-카르복스아미드	495.0
702	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]시클로헥산카르복스아미드	449.3
703	4-플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	461.3
704	2-에틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]부탄아미드	437.3
705	2-(4-플루오로페닐)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	475.3
706	6-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]니코틴아미드	478.0
707	2-플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	461.4
708	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-페닐시클로프로판카르복스아미드	482.8
709	4-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	457.7

[2456]

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
710	1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1*H*-피라졸-4-카르복스아미드	541.2
711	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1-벤조푸란-5-카르복스아미드	483.1
712	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드	485.4
713	2,4-디클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	513.1
714	1-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-5-카르복스아미드	498.4
715	5-플루오로-2-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	475.1
716	2-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]이소니코틴아미드	478.1
717	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-카르복스아미드	501.1
718	5-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]이속사졸-3-카르복스아미드	448.2
719	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1-벤조푸란-2-카르복스아미드	483.1
720	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1-벤조티오펜-2-카르복스아미드	499.1
721	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-카르복스아미드	501.1
722	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-4-(1*H*-피라졸-1-일)벤즈아미드	509.1

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
723	1,3-디메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드	461.2
724	4-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-3,4-디히드로-2*H*-1,4-벤즈옥사진-7-카르복스아미드	514.2
725	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]퀴녹살린-6-카르복스아미드	495.2
726	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)프로필]-2,3-디히드로-1-벤조푸란-2-카르복스아미드	485.2
727	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2,3-디히드로-1-벤조티오펜-5-카르복스아미드	499.1
728	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드	526.9
729	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]펜탄아미드	445.2
730	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]헵탄아미드	473.2
731	3-시클로펜틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]프로판아미드	463.0
732	9-옥소-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-9*H*-플루오렌-4-카르복스아미드	545.0
733	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	511.4
734	2,5-디플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	479.3

[2457]

[2458]

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
735	2,5-디메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-3-푸라미드	461.4
736	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-4-페녹시부탄아미드	523.3
737	4-플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	529.0
738	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-(2-티에닐)아세트아미드	463.3
739	2-클로로-5-플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	495.0
740	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-나프타미드	493.0
741	2-(4-클로로페녹시)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	507.3
742	2,4-디메톡시-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	503.4
743	2-니트로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	488.4
744	2-(4-클로로페닐)-3-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]부탄아미드	533.4
745	4-아미노-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	458.4
746	3,4-디메톡시-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	503.3
747	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-5*H*-디벤조[*b*,*f*]아제핀-5-카르복스아미드	558.4

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
748	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아다만탄-1-카르복스아미드	501.5
749	2-[(2-이소프로필-5-메틸시클로헥실)옥시]-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	535.5
750	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-3,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드	579.3
751	2-(2,5-디메톡시페닐)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	517.4
752	2-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	477.3
753	3-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	477.3
754	4-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	477.3
755	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]헥산아미드	437.4
756	2,6-디플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	479.4
757	2-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	415.3
758	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2,5-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드	579.4
759	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]피롤리딘-1-카르복스아미드	436.4
760	2-브로모-2,2-디플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	497.3

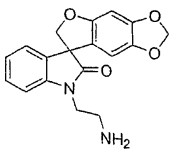
[2459]

화합물 번호	명칭	MS (m/z, M + 1)
761	2,3,5-트리플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	497.3
762	5-플루오로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	529.4
763	5-클로로-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드	545.3
764	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]티오펜-2-카르복스아미드	449.3
765	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]모르폴린-4-카르복스아미드	452.4
766	2-(1-나프틸)-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]아세트아미드	507.4
767	2-메틸-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]프로판아미드	409.4
768	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-*N*-프로피오닐프로판아미드	451.4
769	*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-4-펜틸벤즈아미드	513.3
770	4,7,7-트리메틸-3-옥소-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미드	519.4
771	2-브로모-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	523.2
772	3-시아노-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	468.3
773	4-시아노-*N*-[3-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)프로필]벤즈아미드	468.3

[2460]

[2461] 실시예 18

[2462] 1'-(2-아미노에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

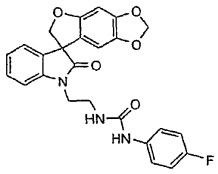
[2463] 

[2464] 메탄올 (400 mL) 중 2-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (20.0 g, 44.0 mmol)의 현탁액에 히드라진 (8.00 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/메탄올/암모니아 (10/1/0.2)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (8.0 g)을 백색 고체로 수득하였다 (56% 수율).

[2465] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.89-5.82- (ABq, 2H), 4.93 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.95-3.74- (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 1.59-1.35- (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0, 155.9, 148.8, 142.3, 132.4, 128.9, 124.0, 123.4, 119.5, 108.6, 103.1, 101.5, 93.6, 80.5, 58.2, 43.4, 39.8; MS (ES+) *m/z* 325 (M + 1), 308 (M - 16).

[2466] 실시예 19

[2467] 1-(4-플루오로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아의 합성

[2468] 

[2469] 무수 디클로로메탄 중 1'-(2-아미노에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.01 mmol)의 혼합물에 1-플루오로-4-이소시아네이토벤젠 (0.14 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (5.00 mL)으로 희석하고, 10% HCl 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (0.05 g)을 수득하였다 (82% 수율).

[2470] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06-6.91 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.94-5.84 (ABq, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 462 (M + 1), 484 (M + 23).

[2471] 실시예 19.1

[2472] 하기 표에 열거한 화합물은 실시예 19에 기재된 바와 유사한 절차를 이용하여 합성하였다. 상기 언급된 바와 같이, 하기 열거한 화합물 번호는 상기 일반 반응식에 제공된 화합물 번호와 일치하지 않는다.

[2473]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
774	1-벤질-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	458
775	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(4-페녹시페닐)우레아	536
776	1-부틸-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	424
777	1-시클로헥실-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	450
778	1-에틸-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	396
779	1-이소프로필-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	410
780	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-프로필우레아	410
781	1-*tert*-부틸-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	424
782	1-시클로펜틸-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	436
783	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-펜틸우레아	438
784	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-페닐우레아	444
785	1-(2-푸릴메틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	448
786	1-헥실-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	452
787	에틸 *N*-({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)글리시네이트	454
788	1-(3-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	458

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
789	1-(4-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	458
790	에틸 *N*-({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)-베타-알라니네이트	468
791	1-(4-시아노페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	469
792	*N*-({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)벤즈아미드	472
793	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(2-페닐에틸)우레아	473
794	1-(4-메틸벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	472
795	1-(2-메틸벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	472
796	1-(4-에틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	472
797	1-(3-메톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	474
798	1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	476
799	1-(3-플루오로-4-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	476
800	1-(4-클로로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	479
801	2-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]에틸 2-메틸아크릴레이트	480
802	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)우레아	480
803	에틸 4-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]부타노에이트	482

[2474]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
804	1-[4-(시아노메틸)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	483
805	1-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-5-일)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	483
806	1-(3-아세틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	484
807	1-(4-아세틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	486
808	1-(4-이소프로필페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	486
809	1-(2-메톡시벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	486
810	1-(4-메톡시벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	488
811	1-(4-메톡시-2-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	4882
812	1-(4-클로로-2-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	488
813	1-(3-클로로-4-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	493
814	1-(3-클로로-2-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	493
815	1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	493
816	1-(2-클로로벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	493
817	1-(1-나프틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	493
818	1-(2-나프틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	494
819	1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	494

[2475]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
820	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일)우레아	497
821	1-(4-tert-부틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	498
822	1-(4-부틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	500
823	1-[2-(4-에틸페닐)에틸]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	500
824	1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	500
825	메틸 4-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]벤조에이트	502
826	1-(2-에톡시벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	502
827	1-(3,4-디메톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	502
828	1-(3,5-디메톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	504
829	1-(3-클로로-4-메톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	504
830	1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	509
831	1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	510
832	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	510
833	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-[2-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	512

[2476]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
834	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	512
835	1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	512
836	1-(2,3-디클로로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	513
837	1-(3,5-디클로로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	513
838	에틸 4-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]벤조에이트	513
839	에틸 2-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]벤조에이트	516
840	1-[2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	516
841	메틸 2-메틸-3-[({[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]아미노}카르보닐)아미노]벤조에이트	516
842	1-(4-부톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	516
843	1-(2-메톡시-4-니트로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	516
844	1-비페닐-2-일-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	519
845	1-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	520
846	1-(2,4-디클로로벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	526
847	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]우레아	527

[2477]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
848	1-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	528
849	1-(5-*tert*-부틸-2-메톡시페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	530
850	1-[2-(3,5-디메톡시페닐)에틸]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	530
851	1-(9H-플루오렌-2-일)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	532
852	1-(9*H*-플루오렌-9-일)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	532
853	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아	532
854	1-(디페닐메틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	534
855	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(2-페녹시페닐)우레아	534
856	1-(2-비페닐-4-일에틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	536
857	1-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]-3-(3,4,5-트리메톡시벤질)우레아	548
858	1-(2-나프로페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	548
859	1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	489
860	1-[4-(디메틸아미노)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]우레아	488
861	1-(2-플루오로벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	487
862	1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	476

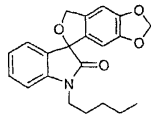
[2478]

화합물 번호	명칭	MS (*m/z*, M+1)
863	1-(3-플루오로벤질)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	476
864	1-(시클로헥실메틸)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	476
865	1-(2-메틸페닐)-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	464
866	1-[4-(6-메틸-1,3-벤조디아졸-2-일)페닐]-3-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-*f*][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'*H*)-일)에틸]우레아	458

[2479]

[2480] 실시예 20

[2481] 1'-펜틸-7H-스피로[푸로[3,4-f][1,3]벤조디옥솔-5,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



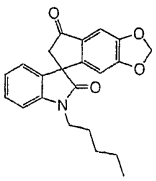
[2482]

[2483] 1-(2-시클로프로필에틸)-3-(6-히드록시-1,3-벤조디옥솔-5-일)-3-(히드록시메틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온 대신 3-히드록시-3-[6-(히드록시메틸)-1,3-벤조디옥솔-5-일]-1-펜틸-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (45%).

[2484] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.92 (dd, 2H), 5.48 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 1.71-1.64- (m, 2H), 1.37-1.27- (m, 4H), 0.89-0.84 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 148.7, 148.1, 143.6, 133.7, 132.1, 130.3, 129.8, 125.3, 125.0, 123.1, 113.5, 109.1, 108.7, 101.9, 101.7, 88.7, 74.4, 40.0, 29.7, 29.0, 25.3, 13.3; MS (ES+) *m/z* 352.1 (M + 1).

[2485] 실시예 21

[2486] 1'-펜틸스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2',7(1'H,6H)-디온의 합성



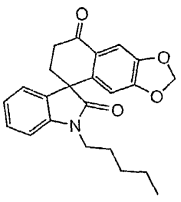
[2487]

[2488] [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세트산 (0.28 g, 0.73 mmol)의 용액에 톨루엔 (10 mL) 중 DMF 1 방울 및 옥살릴 클로라이드 (0.32 mL, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 진공하에 농축 건조시켜 갈색 오일을 수득하였다. 상기 물질을 디클로로메탄 (15.0 mL)에 용해시킨 후에 염화주석(IV) (0.07 mL, 0.57 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 빙수로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 혼합물을 디클로로메탄 (150 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.09 g, 67%)을 백색 고체로 수득하였다.

[2489] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (td, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (td, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.03-5.98 (m, 2H), 3.87-3.63 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4, 177.5, 154.8, 151.8, 149.6, 143.1, 132.5, 131.6, 128.9, 123.4, 123.2, 108.9, 103.5, 102.6, 102.5, 53.8, 47.7, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+), *m/z* 386.1 (M + 23), 364.1 (M + 1).

[2490] 실시예 22

[2491] 1-펜틸-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2,8'(1H,7'H)-디온의 합성



[2492]

[2493] [3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]아세트산 대신 3-[3-(1,3-벤조디옥솔-

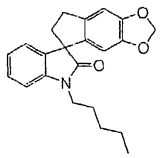
5-일)-2-옥소-1-펜틸-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]프로판산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 21에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (32%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.95-5.91 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.37-3.24 (m, 1H), 2.79-2.67(m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.4, 177.4, 152.3, 148.0, 142.7, 138.9, 133.6, 128.8, 128.4, 124.1, 122.9, 108.9, 106.9, 106.6, 101.9, 51.7, 40.2, 33.1, 32.8, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 400.1 (M + 23), 378.1 (M + 1).

[2494]

[2495] 실시예 23

[2496] 1'-펜틸-6,7-디히드로스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2497]

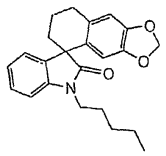
[2498] 1'-펜틸스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2',7(1'H,6H)-디온 (0.04 g, 0.11 mmol), 트리에틸실란 (1.50 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2.00 mL, 과량)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.02 g, 47%)을 오일로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (td, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.88-5.82 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.37-3.24 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.5, 147.9, 147.0, 142.9, 138.2, 136.7, 134.7, 128.1, 123.5, 122.6, 108.3, 105.3, 103.6, 101.2, 59.9, 40.0, 38.3, 31.6, 29.0, 27.1, 22.6, 14.0; MS (ES+) *m/z* 372.1 (M + 23), 350.1 (M + 1).

[2499]

[2500] 실시예 24

[2501] 1-펜틸-7',8'-디히드로-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2(1H)-온의 합성



[2502]

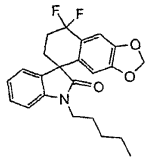
[2503] 1'-펜틸스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2',7(1'H,6H)-디온 대신 1-펜틸-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2,8'(1H,7'H)-디온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 23에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (69%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (td, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.81-5.76 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.17-2,06 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.3, 146.7, 146.1, 142.4, 137.3, 131.6, 127.8, 127.8, 124.1, 122.5, 109.0, 108.3, 107.3, 100.7, 52.0, 40.0, 34.0, 29.4, 29.1, 27.1, 22.4, 18.8, 14.0; MS (ES+) *m/z* 364.1 (M + 1).

[2504]

[2505] 실시예 25

[2506] 8',8'-디플루오로-1-펜틸-7',8'-디히드로-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2(1H)-온의 합성



[2507]

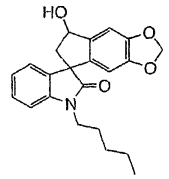
[2508] 1-펜틸-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2,8'(1H,7'H)-디온 (0.02 g, 0.05 mmol), 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (0.50 mL) 및 에탄올 1 방울의 혼합물을 85 ℃에서 72 시간 동안 테플론 병에서 교반하고, 물을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.01 g, 47%)을 오일로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96-5.90 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.4, 177.4, 152.3, 148.0, 142.7, 138.9, 133.6, 128.8, 128.4, 124.1, 122.9, 108.9, 106.9, 106.6, 101.9, 51.7, 40.2, 33.1, 32.8, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 422.2 (M + 23), 380.2 (M + 1).

[2509]

[2510] 실시예 26

[2511] 7-히드록시-1'-펜틸-6,7-디히드로스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2512]

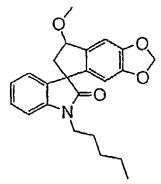
[2513] 메탄올 (10.0 mL) 중 1-펜틸-6'H-스피로[인돌-3,5'-나프토[2,3-d][1,3]디옥솔]-2,8'(1H,7'H)-디온 (0.20 g, 0.55 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.03 g, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.18 g, 90%)을 오일로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.94-5.87 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.69 (br, 1H), 2.39 (d, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 4H), 0.87 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.5, 148.9, 148.5, 143.7, 140.5, 136.9, 132.1, 128.7, 123.7, 123.3, 108.8, 105.7, 103.2, 101.5, 74.8, 59.6, 40.4, 28.9, 27.0, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 388.4 (M + 23).

[2514]

[2515] 실시예 27

[2516] 7-메톡시-1'-펜틸-6,7-디히드로스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2517]

[2518] THF (10.0 mL) 중 7-히드록시-1'-펜틸-6,7-디히드로스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.05 g, 0.14 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.01 mg, 0.21 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30

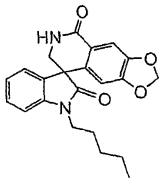
분 동안 교반한 후에 요오도메탄 (0.50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반한 후에 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.03 g, 57%)을 오일로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.18 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.26 t, 1H), 3.88-3.63 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.71-2.54 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3, 148.9, 148.4, 142.4, 136.8, 136.6, 135.1, 128.1, 123.1, 122.6, 108.5, 105.0, 103.2, 101.5, 82.7, 57.9, 55.6, 43.4, 40.3, 29.1, 27.2, 22.4, 14.0: MS (ES+) *m/z* 402.4 (M + 23).

[2519]

[2520] 실시예 28

[2521] 1'-펜틸-6,7-디히드로-5H-스피로[1,3-디옥솔로[4,5-g]이소퀴놀린-8,3'-인돌]-2',5(1'H)-디온의 합성



[2522]

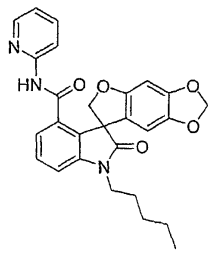
[2523] 1'-펜틸스피로[인데노[5,6-d][1,3]디옥솔-5,3'-인돌]-2',7(1'H,6H)-디온 (0.10 g, 0.28 mmol), 나트륨 아지드 (0.09 g, 1.40 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (2.00 mL)의 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.08 g, 74%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.32 (br, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.97-5.92 (m, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.42-4.30 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 165.2, 151.6, 147.9, 141.7, 134.3, 130.9, 129.0, 124.5, 123.2, 122.9, 109.0, 108.5, 105.4, 101.9, 51.9, 48.2, 40.4, 29.1, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 379.3 (M + 1).

[2524]

[2525] 실시예 29

[2526] 2'-옥소-1'-펜틸-N-피리딘-2-일-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-카르복스아미드의 합성



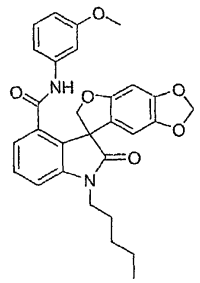
[2527]

[2528] N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.28 g, 0.65 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.08 g, 10 몰%), 트리에틸아민 (0.33 g, 0.50 mL, 3.25 mmol) 및 2-아미노피리딘 (0.12 g, 1.30 mmol)의 혼합물을 일산화탄소 (40 Psi)에 적용하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고, 물 (3×20.0 mL), 염수 (2×20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.04 g, 14%)을 고체로 수득하였다.

[2529] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.79 (d, 2H), 4.97 (ABq, 2H), 3.84-3.66 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 158.2, 156.7, 149.2, 143.5, 142.1, 132.2, 132.0, 131.9, 131.8, 129.6, 128.6, 128.4, 121.8, 118.2, 110.7, 102.0, 101.4, 93.9, 79.5, 77.2, 58.5, 40.6, 29.0, 27.0, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 473.2 (M + 2).

[2530] 실시예 29.1

[2531] N-(3-메톡시페닐)-2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-카르복스아미드의 합성

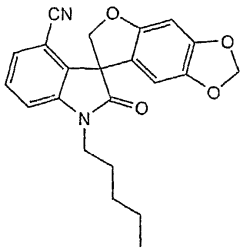
[2532] 

[2533] 2-아미노피리딘 대신 3-메톡시아닐린을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 29에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (20%). mp 173-175 ℃.

[2534] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (t, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.83 (dd, 2H), 4.87-5.01 (m, 2H), 3.91-3.63 (m, 5H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.93-0.86 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 165.1, 159.9, 149.3, 143.6, 143.5, 142.1, 138.1, 134.5, 129.7, 129.5, 127.9, 122.4, 118.3, 112.2, 110.7, 110.5, 105.6, 101.9, 101.6, 94.3, 79.2, 58.3, 55.3, 40.5, 28.9, 26.9, 22.3, 13.9; MS (ES+) *m/z* 501.5 (M + 1).

[2535] 실시예 30

[2536] 2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-4'-카르보니트릴의 합성

[2537] 

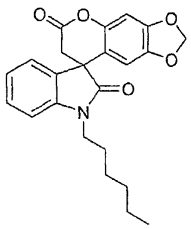
[2538] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.10 g, 0.23 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.21 g, 0.23 mmol) 및 2-(디-tert-부틸포스피노)비페닐 (0.07, 0.23 mmol), 시안화트리부틸주석 (0.07 g, 0.23 mmol) 및 시안화칼륨 (0.02 g, 0.23 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 무수 아세토니트릴 (10.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 상온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고, 물 (20.0 mL), 염수 (20.0 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 에틸 아세테이트/헥산 (65%)으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.03 g, 33%)을 수득하였으며, 이를 에테르로부터 재결정화시켜 무색 고체를 수득하였다. mp 128-129 ℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.87 (dd, 2H), 4.91 (q, 2H), 3.86-3.63 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 157.1, 149.5, 143.5, 142.4, 135.4, 129.7, 128.3, 126.4, 116.3, 114.8, 112.3, 108.8, 102.2, 93.7, 78.7, 58.3, 40.6, 28.9, 26.7, 22.2, 13.9; MS (ES+) *m/z* 377.5 (M + 1).

[2539]

[2540] 실시예 31

[2541] 1'-헥실스피로[1,3-디옥솔로[4,5-g]크로멘-8,3'-인돌]-2',6(1'H,7H)-디온의 합성



[2542]

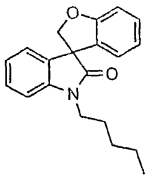
[2543] THF:H_2O (2:1) 중 2-(1-헥실-3-(6-히드록시벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트 (0.19 g, 0.43 mmol)의 용액에 수산화리튬 (0.04 g, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 수성 잔류물의 pH를 2로 조정한 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시키고, 잔류물에 대해 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물 (0.09 g, 53%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dt, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.88 (dd, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.94 (q, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H) 1.34-1.22 (m, 6H), 0.83 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 165.8, 148.3, 147.2, 144.6, 142.6, 129.9, 129.6, 123.8, 123.4, 114.7, 109.2, 105.1, 101.9, 99.8, 49.6, 40.3, 37.2, 31.2, 27.2, 26.4, 22.4, 13.9; MS (ES+) *m/z* 394.5 (M + 1).

[2544]

[2545] 실시예 32

[2546] 1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2547]

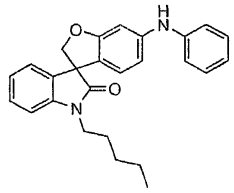
[2548] 메탄올/에틸 아세테이트 (1/1, 4.00 mL) 중 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.10 g, 0.27 mmol) 및 팔라듐/탄소 (0.09 g, 0.01 mmol)의 혼합물을 수소하에 대기압에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 흑색 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/6)를 수행하여 표제 화합물 (0.08 g, 97%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.2, 160.7, 142.5, 132.8, 129.7, 129.0, 128.8, 123.9, 123.3, 123.1, 121.3, 110.4, 108.6, 58.1, 40.4, 29.0, 27.2, 22.3,14.0; MS (ES+) *m/z* 308.5 (M + 1).

[2549]

[2550] 실시예 33

[2551] 6-아닐리노-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



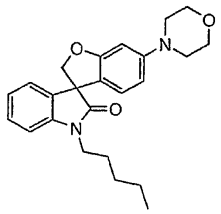
[2552]

[2553] 무수 톨루엔 (4.00 mL) 중 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.08 g, 0.19 mmol)의 용액에 아닐린 (0.03 g, 0.29 mmol), 크산트포스 (0.02 g, 0.03 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.02 g, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 진공하에 농축 건조시켰다. 흑색 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/7)를 수행하여 표제 화합물 (0.05 g, 62%)을 황색 오일로 수득하였다.

[2554] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.25 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.88-3.64 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 399.5 (M + 1).

[2555] 실시예 34

[2556] 6-모르폴린-4-일-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (1:1)의 합성



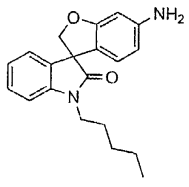
[2557]

[2558] 아닐린 대신 모르핀을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 33에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다 (42%).

[2559] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.89-3.60 (m, 6H), 3.15-3.05 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5, 162.2, 153.4, 142.6, 132.9, 128.7, 123.9, 123.4, 123.0, 120.1, 108.9, 108.5, 97.9, 80.3, 66.9, 57.7, 49.4, 40.3, 29.0, 27.1, 22.4, 14.0; MS (ES+) *m/z* 393.5 (M + 1).

[2560] 실시예 35

[2561] 6-아미노-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2562]

[2563] A. 6-[(디페닐메틸렌)아미노]-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2564] 무수 톨루엔 (5.00 mL) 중 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.10 g, 0.26 mmol)의 용액에 벤조페논 이민 (0.09 g, 0.52 mmol), 나트륨 t-부톡시드 (0.03 g, 0.36 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.01 g, 0.07 mmol) 및 (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (0.12 g, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시키고, 상온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (50.0 mL)

으로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

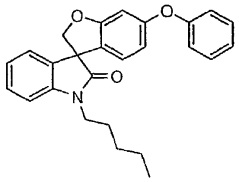
[2565] B. 6-아미노-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2566] 무수 테트라히드로푸란 (4.00 mL) 중 6-[(디페닐메틸렌)아미노]-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 용액에 수성 10% 염산 (2.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 수성 중탄산나트륨 (5.00 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3×25.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.02 g, 24% 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[2567] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (td, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.08 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.86-3.60 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 171.2, 162.1, 148.7, 142.5, 133.1, 128.6, 127.8, 123.9, 123.7, 123.0, 118.5, 108.5, 108.4, 97.2, 80.2, 77.6, 77.4, 77.2, 76.8, 64.0, 60.4, 57.6, 40.3, 29.7, 29.0, 27.1, 22.6, 22.4, 22.1, 19.1, 14.2, 14.0, 13.7; MS (ES+) *m/z* 323.5 (M + 1).

[2568] 실시예 36

[2569] 1'-펜틸-6-페녹시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

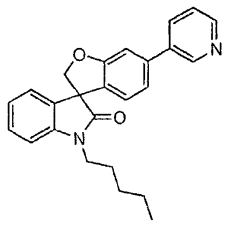
[2570] 

[2571] 무수 디옥산 (4.00 mL) 중 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.08 g, 0.19 mmol)의 용액에 요오드화구리 (0.01 g, 0.01 mmol), N,N-디메틸 글리신 히드로클로라이드 (0.01 g, 0.01 mmol), 탄산세슘 (0.17 g, 0.52 mmol) 및 페놀 (0.03 g, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 16 시간 동안 환류시키고, 디클로로메탄 (50.0 mL)으로 희석하고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/6)를 수행하여 표제 화합물 (0.07 g, 87%)을 무색 오일로 수득하였다.

[2572] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.92-3.64 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 400.5 (M + 1).

[2573] 실시예 37

[2574] 1'-펜틸-6-피리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2575] 

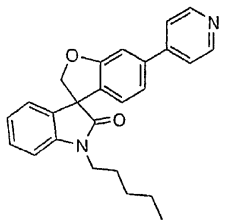
[2576] 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.08 g, 0.19 mmol), 피리딘-3-보론산 (0.05 g, 0.41 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.002 g, 0.07 mmol), 트리-O-톨릴포스핀 (0.0015 g, 0.005 mmol), 2M 탄산나트륨 (1.00 mL) 및 1,2-디메톡시에탄 (9.00 mL)의 혼합물을 N_2하에 환류 온도에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 흑색 잔류물을 에틸 아세테이트 (4×15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에

틸 아세테이트/헥산, 4/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.07 g, 67% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2577] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (br, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45-7.24 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.9, 161.6, 149.5, 147.3, 142.6, 139.9, 136.4, 135.6, 133.4, 130.1, 129.2, 124.9, 121.7, 119.5, 110.3, 109.7, 107.7, 80.1, 57.8, 42.3, 28.8, 27.1, 22.3, 14.85; MS (ES+) *m/z* 385.5 (M + 1).

[2578] 실시예 38

[2579] 1'-펜틸-6-피리딘-4-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

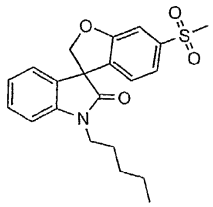
[2580] 

[2581] 3-피리딘 보론산 대신 4-피리딘 보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 37에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (38%). mp 107-110 ℃.

[2582] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64-8.58 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.31 (dt, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.88-3.64 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 385.5 (M + 1).

[2583] 실시예 39

[2584] 6-(메틸술포닐)-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

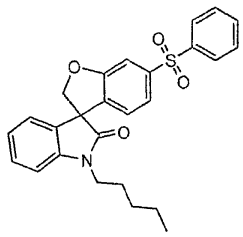
[2585] 

[2586] 디메틸 술폭시드 (3.00 mL) 중 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.60 g, 1.55 mmol), 나트륨 메탄술피네이트 (0.19 g, 1.86 mmol), 요오드화구리 (0.03 g, 0.16 mmol) 및 L-프롤린 (0.04 g, 0.31 mmol)의 혼합물을 N_2하에 100 ℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (50.0 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (4×15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 2/3)를 수행하여 표제 화합물 (0.03 g, 46%)을 밝은 황색 오일로 수득하였다.

[2587] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.48 (m, 1H), 7.38 (dt, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 161.2, 142.6, 142.1, 135.4, 131.5, 129.5, 124.3, 124.0, 123.5, 120.7, 109.5, 109.0, 80.5, 57.7, 44.5, 40.6, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 386.5 (M + 1).

[2588] 실시예 40

[2589] 1'-펜틸-6-(페닐술포닐)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2590]

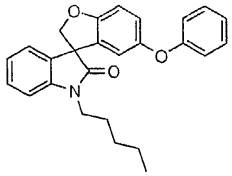
[2591] 나트륨 메탄술피네이트 대신 나트륨 페닐 술피네이트를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 39에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 황색빛 오일로 수득하였다 (50%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.60-7.44 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.84-3.61 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.1, 161.2, 143.2, 142.5, 141.2, 134.9, 133.3, 129.4, 129.3, 127.8, 124.1, 124.0, 123.5, 121.1, 109.8, 108.9, 80.5, 57.7, 40.5, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 448.5 (M + 1).

[2592]

[2593] 실시예 41

[2594] 1'-펜틸-5-페녹시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2595]

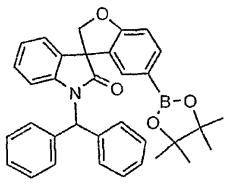
[2596] 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 36에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 오일로 수득하였다 (10% 수율).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.10 (m, 5H), 7.06-6.82 (m, 6H), 6.42 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.85 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 400.4 (M + 1).

[2597]

[2598] 실시예 42

[2599] 1'-(디페닐메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



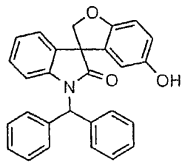
[2600]

[2601] 무수 디메틸 술폭시드 (40.0 mL) 중 5-브로모-1'-(디페닐메틸)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (3.00 g, 6.22 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.80 g, 7.09 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)디클로로팔라듐(II) (0.45 g, 9 몰%) 및 칼륨 아세테이트 (5.49 g, 56.0 mmol)의 혼합물을 N_2하에 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (600 mL)로 희석하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/6)를 수행하여 표제 화합물 (1.00 g, 30%)을 백색 고체로 수득하였다.

[2602] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, 1H), 7.40-7.25 (m, 10H), 7.18 (br, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.06-6.91 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 1.27 (d, 12H); MS (ES+) *m/z* 530.32 (M + 1).

[2603] 실시예 43

[2604] 1'-(디페닐메틸)-5-히드록시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

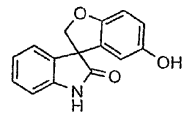
[2605] 

[2606] 메탄올 중 1'-(디페닐메틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (4.50 g, 8.50 mmol), 과산화수소 (4.86 mL, 30% 용액, 42.5 mmol), 수산화나트륨 (16.38 mL, 10% 용액, 40.82 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중아황산나트륨으로 켄칭하였다. 반응 혼합물의 pH를 14% 염산을 사용하여 4로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×250 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 (20.0 mL)으로 분쇄한 후에 에테르 (15.0 mL)로 분쇄하여 표제 화합물 (3.20 g, 90%)을 백색 고체로 수득하였다.

[2607] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.38 (m, 10H), 7.13 (dd, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.69 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 420.23 (M + 1).

[2608] 실시예 44

[2609] 5-히드록시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

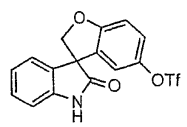
[2610] 

[2611] 1'-(디페닐메틸)-5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-(디페닐메틸)-5-히드록시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.28에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (48%).

[2612] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.57 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 254.2 (M + 1).

[2613] 실시예 45

[2614] 2'-옥소-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

[2615] 

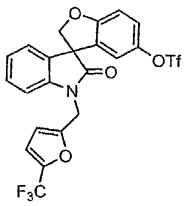
[2616] 디클로로메탄 (5.00 mL) 중 5-히드록시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.18 g, 0.70 mmol) 및 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (0.26 g, 0.91 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.14 g, 1.93 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하였다. 수성 포화 염화나트륨 (2×20.0 mL)으로 세척한 후에, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/2)를 수행하여

표제 화합물 (0.07 g, 25%)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[2617] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (br, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 7.99-6.94 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.76 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 386.5 (M + 1).

[2618] 실시예 46

[2619] 2'-옥소-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일 트리플루오로메탄술포네이트의 합성

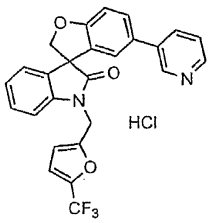
[2620] 

[2621] N,N-디메틸포름아미드 (5.00 mL) 중 2'-옥소-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.42 g, 1.10 mmol) 및 수산화나트륨 (0.07 g, 1.65 mmol)의 혼합물에 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란 (0.50 g, 2.20 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하였다. 수성 포화 염화나트륨 (2×20.0 mL)으로 세척한 후에, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/3)를 수행하여 표제 화합물 (0.47 g, 80%)을 맑은 오일로 수득하였다.

[2622] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, 1H), 7.18-6.94 (m, 5H), 6.74 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.09-4.72 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 534.4 (M + 1).

[2623] 실시예 47

[2624] 5-피리딘-3-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성

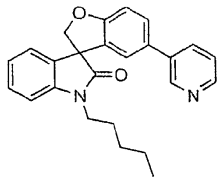
[2625] 

[2626] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 2'-옥소-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 피리딘-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 절차에 따라 5-피리딘-3-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체로 수득하였으며 (74%), 이를 에테르 중 HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. mp 98-100 ℃.

[2627] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (br, 1H), 8.74-8.65 (m, 2H), 8.04 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.25-7.09 (m, 5H), 6.95 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.20-4.83 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 175.7, 161.3, 151.1, 142.1, 140.2, 138.6, 137.5, 137.4, 130.0, 129.4, 128.1, 127.5, 125.6, 125.5, 122.3, 122.1, 120.8, 111.4, 111.3, 109.7, 108.1, 107.7, 78.7, 58.3, 34.9; MS (ES+) *m/z* 463.1 (M + 1).

[2628] 실시예 48

[2629] 1'-펜틸-5-피리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



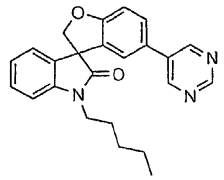
[2630]

[2631] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 피리딘-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (70%).

[2632] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (br, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-6.98 (m, 7H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 385.5 (M + 1).

[2633] 실시예 49

[2634] 1'-펜틸-5-피리미딘-5-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



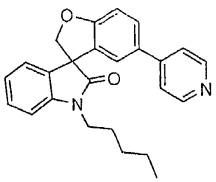
[2635]

[2636] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (40%). mp 115-117 ℃.

[2637] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 386.4 (M + 1).

[2638] 실시예 50

[2639] 1'-펜틸-5-피리딘-4-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



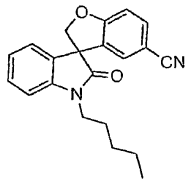
[2640]

[2641] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 피리딘-4-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (95%).

[2642] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55-8.47 (m, 2H), 7.52-7.46 (dd, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.89-3.67 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); MS (ES+) *m/z* 385.5 (M + 1).

[2643] 실시예 51

[2644] 2'-옥소-1'-펜틸-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-카르보니트릴의 합성



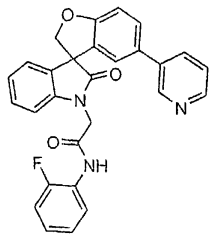
[2645]

[2646] 4'-브로모-1'-펜틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 5-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 30에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (78%).

[2647] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dt, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.12-6.91 (m, 5H), 5.01 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.86-3.63 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.43-1.32 (m, 4H), 0.92 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 164.1, 142.6, 134.8, 131.4, 130.8, 129.6, 127.8, 123.9, 123.5, 118.8, 111.5, 109.1, 104.7, 80.6, 57.3, 40.6, 29.0, 27.1, 22.3, 14.0; MS (ES+) *m/z* 333.5 (M + 1).

[2648] 실시예 52

[2649] N-(2-플루오로페닐)-2-(2'-옥소-5-피리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트아미드의 합성



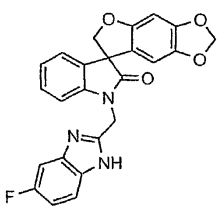
[2650]

[2651] 6-브로모-1'-펜틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 2-(5-브로모-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 37에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (55% 수율). mp 98-100 ℃.

[2652] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60-8.53 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.32- 6.90 (m, 11H), 5.02 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.56 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.9, 164.8, 160.9, 154.2, 151.0, 147.1,141.7, 134.2, 131.7, 131.5, 129.9, 129.4, 129.1, 125.1, 124.6, 124.5, 124.2, 124.0, 122.5, 122.2, 115.1, 114.8, 111.0, 109.1, 80.0, 58.1, 44.6; MS (ES+) *m/z* 466.4 (M + 1).

[2653] 실시예 53

[2654] 1'-[(5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)메틸]스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2655]

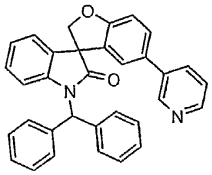
[2656] 무수 톨루엔 (20.0 mL) 중 (2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)아세트산 (0.50 g, 1.47 mmol) 및 4-플루오로벤젠-1,2-디아민 (0.15 g, 1.18 mmol)의 혼합물을 N_2하에 밤새 환류시켰다. 반응

혼합물을 물 (250 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 2/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.13 g, 22%)을 수득하였다. mp 138-142 ℃.

[2657] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.16-6.93 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.84-5.78 (m, 2H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.60 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 179.2, 161.3, 158.1, 156.2, 149.2, 149.1,142.5, 141.2, 131.5, 129.5, 124.4, 124.0, 118.0, 111.6, 111.2, 109.9, 103.1, 101.7, 93.5, 80.5, 58.5, 38.9; MS (ES+) *m/z* 430.2 (M + 1).

[2658] 실시예 54

[2659] 1'-(디페닐메틸)-5-피리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

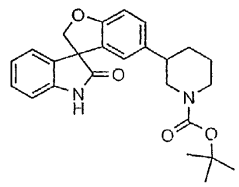
[2660] 

[2661] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 5-브로모-1'-(디페닐메틸)스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 피리딘-3-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (74%). mp 204-207 ℃.

[2662] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62-8.46 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.43-7.26 (m, 11H), 7.16 (dd, 1H), 7.03-6.94 (m, 4H), 6.76 ((d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.82 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 481.5 (M + 1).

[2663] 실시예 55

[2664] tert-부틸 3-(2'-옥소-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2665] 

[2666] A. 5-피페리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성

[2667] 1'-(디페닐메틸)-5'-메틸스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-(디페닐메틸)-5-피리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 1.28에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

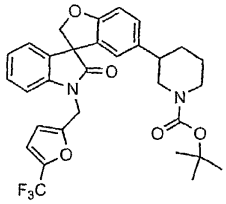
[2668] B. tert-부틸 3-(2'-옥소-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2669] 무수 디클로로메탄 (15.0 mL) 중 5-피페리딘-3-일스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온, 트리에틸아민 (0.95 g, 9.36 mmol)의 혼합물에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.02 g, 4.68 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 교반하고, N_2하에 밤새 교반하고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.50 g, 40%)을 백색 고체로 수득하였다. mp 120-123 ℃.

[2670] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (br, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.14-6.86 (m, 5H), 6.63 (br, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 2.70-2.45 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 11H); MS (ES+) *m/z* 443.4 (M + 1).

[2671] 실시예 56

[2672] tert-부틸 3-(2'-옥소-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성



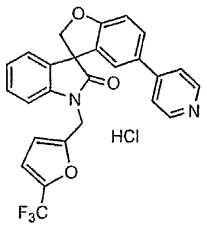
[2673]

[2674] 4-브로모인돌 대신 tert-부틸 3-(2'-옥소-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하고 1-브로모펜탄 대신 2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)푸란을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 제조예 1A에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (10%). mp 59-61 ℃.

[2675] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.10-4.86 (m, 3H), 4.66 (d, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 2.68-2.38 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.40 (s, 10H), 1.27-1.21 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 591.2 (M + 23).

[2676] 실시예 57

[2677] 5-피리딘-4-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 히드로클로라이드의 합성



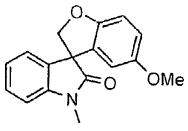
[2678]

[2679] 2-(4'-브로모-5,6-디플루오로-2'-옥소스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-1'(2'H)-일)-N-(2-플루오로페닐)아세트아미드 대신 2'-옥소-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}-1',2'-디히드로스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-5-일 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하고 피리미딘-5-보론산 대신 피리딘-4-일보론산을 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 4.2에 기재된 절차에 따라 5-피리딘-4-일-1'-{[5-(트리플루오로메틸)-2-푸릴]메틸}스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체로 수득하였으며, 이를 에테르 중 HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다 (54%). mp 108-110 ℃.

[2680] mp 108-110 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57-8.47 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.11 4.83 (m, 3H), 4.75 (d, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 164.3, 156.7, 151.5, 141.5, 140.8, 131.5, 131.1, 130.7, 129.8, 127.7, 124.3, 124.1, 123.4, 123.1, 112.9, 112.2, 110.0, 109.4, 80.9, 57.5, 37.3; MS (ES+) *m/z* 466.4 (M + 1).

[2681] 실시예 58

[2682] 5-메톡시-1'-메틸스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 합성



[2683]

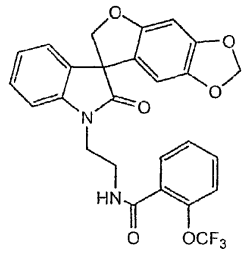
[2684] 무수 테트라히드로푸란 중 5-히드록시스피로[1-벤조푸란-3,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (0.10 g, 0.39 mmol), 트리페

닐포스핀 (0.20 g, 0.76 mmol) 및 메탄올 (0.05 g, 1.6 mmol)의 혼합물에 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.14 g, 0.80 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 상온에서 16 시간 동안 교반하고, 진공하에 농축 건조시켰다. 갈색 잔류물에 대해 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)를 수행하여 표제 화합물 (0.02 g, 14% 수율)을 황색빛 고체로 수득하였다. mp 159-161 ℃.

[2685] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dt, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.28 (s, 3H); MS (ES+) 282.3 (M + 1).

[2686] 실시예 59

[2687] N-[2-(2'-옥소스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-1'(2'H)-일)에틸]-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드의 합성

[2688] 

[2689] 1'-(3-아미노프로필)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 대신 1'-(2-아미노에틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 사용하고 3-클로로티오펜-2-카르보닐 클로라이드 대신 2-(트리플루오로메톡시)벤조일 클로라이드를 사용하는 비-결정적인 변형을 수행하고 실시예 17에 기재된 바와 같은 절차에 따라 표제 화합물을 무색 고체로 수득하였다 (91%). mp 183-184 ℃.

[2690] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.82 (dd, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.2, 165.0, 155.9, 148.8, 145.9, 142.3, 141.9, 132.4, 132.1, 131.3, 129.2, 127.6, 127.3, 124.0, 123.6, 121.2, 121.1, 119.2, 108.7, 103.0, 101.4, 93.6, 80.4, 58.2, 39.5, 38.2; MS (ES+) *m/z* 513.4 (M + 1).

[2691] <u>생물학적 분석</u>

[2692] 본 발명의 화합물의 활성을 시험하는데 이용되는 다양한 기술이 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기재된 본 발명이 보다 자세하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음와 같은 생물학적 분석을 기재하였다. 이들 실시예는 단지 설명을 위한 것일 뿐 어떠한 방식으로도 본 발명을 한정하는 것으로 간주되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[2693] 생물학적 실시예 1

[2694] 구아니딘 유입 분석 (시험관내 분석)

[2695] 본 실시예에서는 내인성 또는 재조합 기원의 세포에서 안정하게 발현되는 인간 또는 래트 나트륨 채널에 대해 시험 물질을 시험 및 프로파일링하기 위한 시험관내 분석을 기재하였다. 상기 분석은 또한 나트륨 채널 차단 화합물의 IC_{50}을 결정하는데 유용하다. 상기 분석은 문헌 [Reddy, N.L., et al., J. Med. Chem. (1998), 41 (17):3298-302]에 기재된 구아니딘 유동 분석에 기초한다.

[2696] 구아니딘 유입 분석은 나트륨 채널의 이온 유동 활성을 고-처리량 마이크로플레이트-기재의 포맷으로 결정하는데 이용되는 방사성 추적자 유동 분석이다. 상기 분석에서는 시험 물질의 효능을 분석하기 위해 ^{14}C-구아니딘 히드로클로라이드를 공지된 다양한 나트륨 채널 조절제와 함께 사용하였다. 효능은 IC_{50} 계산에 의해 결정하였다. 선택성은 화합물의 관심있는 채널에 대한 효능을 다른 나트륨 채널에 대한 효능과 비교하여 결정하였다 (또한, "선택성 프로파일링"으로도 지칭됨).

[2697] 각각의 시험 물질을 관심있는 채널을 발현시키는 세포에 대해 분석하였다. 전압-개폐성 나트륨 채널은 TTX 민

감성이거나 불감성이다. 이러한 특성은 관심있는 채널이 다른 나트륨 채널과 혼합된 집단으로 존재할 때 그의 활성을 평가하는 경우에 유용하다. 하기 표 1은 TTX의 존재 또는 부재 하에서의 특정 채널 활성을 스크리닝하는데 유용한 세포주를 요약한 것이다.

표 1

[2698]

세포주	mRNA 발현	기능적 특성화
CHO-K1 (차이니즈 햄스터 난소; 제안된 숙주 세포주) ATCC 기탁 번호 CCL-61	· $Na_v1.4$ 발현은 RT-PCR에 의해 나타냄 · 다른 Na_v 발현은 검출되지 않음	· 18 내지 20배 증가된 [^{14}C] 구아니딘 유입이 TTX를 사용하여 완전하게 차단됨 ($Na_v1.4$는 TTX 민감성 채널임)
L6 (래트 근아세포) ATCC 기탁 번호 CRL-1458	· $Na_v1.4$ 및 $Na_v1.5$의 발현	· 10 내지 15배 증가된 [^{14}C] 구아니딘 유입이 TTX에 의해 부분적으로만 차단됨 ($Na_v1.5$는 TTX에 대해 내성을 나타냄)
SH-SY5Y (인간 신경아세포) ATCC 기탁 번호 CRL-2266	· $Na_v1.9$ 및 $Na_v1.7$의 공개된 발현 (블룸(Blum) 등)	· 상기 배경에서 10 내지 16배 증가된 [^{14}C] 구아니딘 유입이 TTX에 의해 부분적으로 차단됨 ($Na_v1.9$는 TTX에 대해 내성을 나타냄)
SK-N-BE2C (인간 신경아세포주) ATCC 기탁 번호 CRL-2268	· $Na_v1.8$의 발현	· BE2C 세포를 피레트로이드로 자극하여 상기 배경에서 [^{14}C] 구아니딘 유입이 6배 증가됨 · 상기 유입은 TTX에 의해 부분적으로 차단됨 ($Na_v1.8$은 TTX에 대해 내성을 나타냄)
PC12 (래트 크롬친화성세포) ATCC 기탁 번호 CRL-1721	· $Na_v1.2$의 발현	· 8 내지 12배 증가된 [^{14}C] 구아니딘 유입이 TTX를 사용하여 완전하게 차단됨 ($Na_v1.2$는 TTX 민감성 채널임)

[2699] 또한, 이들 나트륨 채널을 발현시키는 재조합 세포를 사용할 수 있다. 재조합 세포의 클로닝 및 증식은 당업자에게 공지되어 있다 (예를 들면, 문헌 [Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90] 및 [Lossin, C, et al., Neuron (2002), 34, pp. 877-884] 참조).

[2700] 관심있는 채널을 발현시키는 세포는 공급자에 따라 또는 G418 (깁코(Gibco)/인비트로젠(Invitrogen))과 같은 선택적인 성장 배지의 존재하의 재조합 세포의 경우에 성장한다. 세포를 효소 용액 (1X) 트립신/EDTA (깁코/인비트로젠)을 사용하여 배양 접시로부터 분리하고, 헤모사이토미터(haemocytometer) (뉴바우어; Neubauer)를 이용하여 밀도 및 생존능에 대해 분석하였다. 분리된 세포를 세척하고, 배양 배지에 다시 현탁시킨 후에 신티플레이트(Scintiplate) (베크만 코울터, 인크.; Beckman Coulter, Inc.)에 플레이팅하고 (대략 100,000개/웰), 37 ℃, 5% CO_2에서 20 내지 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 저-나트륨 HEPES-완충 식염수 용액(LNHBSS) (150 mM 염화콜린, 20 mM HEPES (시그마; Sigma), 1 mM 염화칼슘, 5 mM 염화칼륨, 1 mM 염화마그네슘, 10 mM 글루코스)으로 광범위하게 세척한 후에, LNHBSS로 희석시킨 물질을 각각의 웰에 첨가하였다 (다양한 농도의 시험 물질을 사용할 수 있음). 활성화/방사성동위원소-표지 혼합물은 아코니틴(시그마) 및 ^{14}C-구아니딘 히드로클로라이드(ARC)를 함유한다.

[2701] 세포를 시험 물질 및 활성화/방사성동위원소-표지 혼합물과 로딩한 후에, 신티플레이트를 상온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, 신티플레이트를 구아니딘 (시그마)을 보충한 LNHBSS로 광범위하게 세척하였다. 신티플레이트를 건조시킨 후에 발락 마이크로베타 트리럭스(Wallac Microbeta TriLux; 퍼킨-엘머 라이프 사이언시즈(Perkin-Elmer Life Sciences))를 이용하여 계수하였다. 시험 물질이 나트륨 채널 활성을 차단하는 능력은 상이한 나트륨 채널을 발현시키는 세포 내에 존재하는 ^{14}C-구아니딘의 양을 비교하여 결정하였다. 이러한 데이터에 기초하여, 본 명세서에 열거된 바와 같은 다양한 계산을 이용하여 시험 물질이 특정 나트륨 채널에 선택적인지 여부를 결정할 수 있다.

[2702] 시험 물질의 특정 나트륨 채널에 대한 IC_{50} 값은 상기 일반적인 방법을 이용하여 결정할 수 있다. IC_{50}은 나노몰

이하, 나노몰 및 낮은 마이크로몰 범위에 도달하는 최종 농도로 연속적으로 희석된 1, 5 또는 10 μM의 출발 농도에서 2 또는 3회 수행하여 수득한 3, 8, 10, 12 또는 16 지점 곡선을 이용하여 결정할 수 있다. 전형적으로는, 시험 물질의 중간-지점 농도를 1 μM에서 세팅하고, 순차적 농도의 절반 희석액을 보다 많거나 적게 적용한다 (예를 들면, 0.5 μM; 5 μM 및 0.25 μM; 10 μM 및 0.125 μM; 20 μM 등). IC_{50} 곡선은 4 가지 파라미터 로지스틱 모델 또는 S자형 투여량-반응 모델 식 (피트(fit) = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))을 이용하여 계산하였다.

[2703] 선택성 배수, 선택성 인수 또는 선택성 다중도는 시험 나트륨 채널의 IC_{50} 값을 참조 나트륨 채널 (예를 들면, $Na_v1.7$)로 나누어 계산하였다.

[2704] 생물학적 실시예 2

[2705] 전기생리학적 분석 (시험관내 분석)

[2706] 관심있는 채널을 발현시키는 세포를 0.5 mg/ml G418, +/-1% PSG 및 10% 열-불활성화된 태아 소 혈청을 포함하는 DMEM 성장 배지 (깁코) 중에서 37 ℃ 및 5% CO_2하에 배양하였다. 전기생리학적 기록을 위해, 세포를 10 mm 접시에 플레이팅하였다.

[2707] 전체 세포 기록은 액소패치(Axopatch) 200B 증폭기 및 클램펙스(Clampex) 소프트웨어 (액손 인스트루먼츠, 미국 캘리포니아주 유니온 시티 소재)를 이용하여 전체 세포 전압 클램프의 확립된 방법 ([Bean et al., 상기 문헌])에 의해 조사하였다. 모든 실험은 상온에서 수행하였다. 전극은 2 내지 4 Mohm.s의 저항으로 불꽃-연마하였다. 전압 오류 및 전기 용량 인공 산물은 각각 일련의 저항 보충 및 전기 용량 보충에 의해 최소화시켰다. 데이터는 40 kHz에서 수득하였으며, 5 kHz에서 필터링하였다. 외부 (욕조) 용액은 NaCl (140 mM), KCl (5 mM), $CaCl_2$ (2 mM), $MgCl_2$ (1 mM), HEPES (10 mM) (pH 7.4)로 이루어진다. 내부 (피펫) 용액은 NaCl (5 mM), $CaCl_2$ (0.1 mM), $MgCl_2$ (2 mM), CsCl (10 mM), CsF (120 mM), HEPES (10 mM), EGTA (10 mM) (pH 7.2)로 이루어진다.

[2708] 휴지 상태 및 불활성화된 상태의 채널에 대한 화합물의 정상-상태 친화성 (각각, K_r 및 K_i)을 측정하기 위해, -60 내지 +90 mV의 소극 전압, -110 mV의 보유 전위에서 12.5 ms 시험 펄스를 이용하여 전류-전압 관계(I-V 곡선)을 구축하였다. IV-곡선 (-30 내지 0 mV)의 피크에 근접한 전압을 나머지 실험 전체에서 시험 펄스로 사용하였다. 이어서, 정상-상태 불활성화 (이용가능성) 곡선은 -110 내지 -10 mV 범위의 전위에서 8.75 ms 시험 펄스 후에 1 s 조건화 펄스를 적용하는 동안 활성화된 전류를 측정하여 구축하였다. 정상-상태에서 채널을 모니터링하기 위해, -110 mV의 보유 전위를 사용하는 단일 "다이어리(Diary)" 프로토콜을 만들어 휴지 상태 전류 (10 ms 시험 펄스), 고속 불활성화 이후의 전류 (-80 내지 -50 mV의 5 ms 예비-펄스 및 10 ms 시험 펄스) 및 다양한 보유 전위에서의 전류 (시험 펄스 수준을 위한 35 ms 램프)를 기록하였다. "다이어리" 프로토콜 수행 동안 화합물을 적용하여 차단 정도를 15초 간격으로 모니터링하였다.

[2709] 화합물을 평형화시킨 후에, 화합물의 존재하에서의 정상-상태 불활성화의 전압 의존성을 결정하였다. 채널의 휴지 상태를 차단하는 화합물은 모든 보유 전위로부터의 시험 펄스를 적용하는 동안 발생한 전류를 감소시키는 한편, 불활성화된 상태를 주로 차단하는 화합물은 보다 소극된 전위에서 시험 펄스를 적용하는 동안 발생한 전류를 감소시켰다. 휴지 상태에서의 전류 ($I_{휴지기}$) 및 불활성화된 상태에서의 전류 ($I_{불활성화됨}$)를 이용하여 화합물의 정상-상태 친화성을 계산하였다. 마이클스-멘톤(Michaelis-Menton) 억제 모델을 바탕으로, K_r 및 K_i를 각각 $I_{휴지기}$ 및 $I_{불활성화됨}$를 50% 억제하는데 필요한 화합물의 농도로 계산하였다.

[2710] 억제(%) = V_{max}^{*}[약물]^h/([약물]^h+K_m^h)

[2711] V_{max}는 억제 속도이고, h는 (상호작용 부위에 대한) 힐(Hill) 계수이고, K_m은 마이클스-멘톤 상수이고, [약물]은 시험 화합물의 농도이다. $I_{휴지기}$ 또는 $I_{불활성화됨}$를 50% 억제하였을 때($^1/_2$ V_{max}), 약물 농도는 수치상 K_m과 동일하였으며, 이들은 각각 K_r 및 K_i에 근접하였다.

[2712] 생물학적 실시예 3

[2713] 나트륨 채널 차단제에 의해 유도된 무통각증

[2714] 열-유도된 꼬리-치기 잠복기 시험

[2715] 본 시험에서, 본 발명의 화합물을 투여하여 생성된 진통 효과가 마우스에서의 열-유도된 꼬리-치기를 통해 관찰되었다. 시험은 시험 대상 마우스의 꼬리 상의 한 지점에 초점을 맞춰 여기에 광 빔을 적용하는 프로젝터 램프로 구성된 열 공급원을 포함한다. 꼬리-치기 잠복기 (약물 처치 이전에 유해한 열 자극에 대한 반응으로 평가됨, 즉 꼬리의 등쪽 표면 상에 복사열을 적용한 시점으로부터 꼬리-치기가 발행하는 시점까지의 반응 시간)를 제 40 분, 80 분, 120 분 및 160 분에 측정하여 기록하였다.

[2716] 본 연구의 첫번째 파트로, 65 마리의 동물에서 연속 2일 동안 하루에 한 번 꼬리-치기 잠복기 기준선을 평가하였다. 이어서, 비히클 대조군, 모르핀 대조군 및 9 가지 화합물 (30 mg/kg)을 근육내 투여하는 군을 포함하는 11개의 상이한 처치군 중 하나에 무작위적으로 배정하였다. 투여량을 투여한 후에, 동물을 떨림 또는 발작, 과다행동, 얕은 호흡, 빠른 호흡 또는 호흡 저하, 및 발기 부전증을 비롯한 독성 징후에 대해 자세하게 모니터링하였다. 각각의 화합물에 대한 최적의 인큐베이션 시간을 회귀 분석을 통해 결정하였다. 시험 화합물의 진통제 활성을 최대 가능한 효과의 백분율 (%MPE)로 표시하고, 하기 식을 이용하여 계산하였다.

[2717] %MPE = [(약물투여후 잠복기-약물투여전 잠복기)/(컷오프 시간(10 초)-약물투여전 잠복기)]×100%.

[2718] 상기 식에서,

[2719] 약물투여후 잠복기 = 각각의 개별 동물에게 약물을 투여한 후에 열을 공급한 시점부터 꼬리가 분리되기 (꼬리-치기) 전까지 소요되는 잠복 시간이고,

[2720] 약물투여전 잠복기 = 각각의 개별 동물에게 약물을 투여하기 전에 열을 공급한 시점부터 꼬리-치기 발생 전까지 소요되는 잠복 시간이고,

[2721] 컷오프 시간 (10 초) = 열 공급원에 대한 최대 노출시간이다.

[2722] 급성 동통 (포르말린 시험)

[2723] 포르말린 시험을 급성 동통의 동물 모델로 이용하였다. 포르말린 시험에서, 동물을 실험 당일 하루 전에 20 분 동안 잠시 플렉시 유리 시험 챔버에 적응시켰다. 시험 당일, 동물에게 시험 물질을 무작위적으로 주사하였다. 약물 투여 30 분 후에, 10% 포르말린 50 ㎕를 래트의 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하 주사하였다. 비디오 데이타는 포르말린 투여 후에 즉시 습득하기 시작하여 90 분의 지속 기간 동안 습득하였다.

[2724] *.IIii 확장자 하에 파일을 보관한 후에 이를 MPEG-4 코딩으로 전환시키는 악티메트릭스 라임라이트 소프트웨어 (Actimetrix Limelight Software)를 이용하여 영상을 포착하였다. 이어서, 비디오를 행동 분석 소프트웨어 "더 어브저버 5.1(The Observer 5.1)" (버전 5.0, 놀두스 인포메이션 테크놀로지(Noldus Information Technology), 네덜란드 워게닝겐 소재)을 이용하여 분석하였다. 동물 행동을 관찰하고 각각 유형에 따라 스코어링하여 행동 기간을 한정함으로써 비디오 분석을 수행하였다 (두비슨(Dubuisson) 및 데니스(Dennis), 1977). 스코어링된 행동은 (1) 정상 행동, (2) 발에 체중을 가하지 않는 행동, (3) 발을 올리는 행동, (4) 발을 핥고/무는 행동 또는 발을 할퀴는 행동을 포함한다. 주사한 발을 올리거나, 감싸거나, 또는 과도하게 핥고, 물고, 할퀴는 행동은 동통 반응을 나타낸다. 화합물로부터의 진통성 반응 또는 보호는 두 발을 모두 바닥에 올려 놓았을 때 주사한 발을 감싸거나, 과도하게 핥거나, 물거나 또는 할퀴는 행동을 하지 않는 것으로 나타난다.

[2725] 포르말린 시험 데이타는 다음과 같은 2 가지 요소에 따라 분석하였다: (1) 최대 잠재 억제 효과의 백분율 (%MPIE) 및 (2) 동통 스코어. %MPIE는 처음에 각 동물의 비-정상적인 행동들 (행동 1, 2, 3)이 나타나는 기간을 합하는 일련의 단계를 이용하여 계산하였다. 비히클 처치 군에서의 모든 스코어의 평균을 구하여 비히클 군에 대한 단일 수치를 수득하였다. 하기 계산법으로 각 동물에 대한 MPIE 값을 구하였다:

[2726] MPIE(%) = 100 - [(처치 합계/평균 비히클 값)×100%]

[2727] 동통 스코어를 상기 기재된 바와 같은 가중 스케일로부터 계산하였다. 행동 지속 시간을 중량으로 곱하고 (반응의 중증도를 평가함), 관찰된 전체 기간으로 나누어 각 동물에 대한 동통 등급을 결정하였다. 이러한 계산법을 하기 식으로 나타내었다:

[2728] 동통 등급 = [0(To) + 1(T1) + 2(T2) + 3(T3)]/(To + T1 + T2 + T3)

[2729] 본 발명의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg의 범위에서 효과적인 것으로 나타났다.

[2730] CFA-유도된 만성 염증성 동통

[2731] 본 시험에서는, 보정된 폰 프레이(von Frey) 필라멘트로 촉각 이질통을 평가하였다. 동물 사육 시설에 1 주일 동안 순응시킨 후에, "완전 프로인트(Freund) 면역보강제" (CFA) 에멀젼 (오일/식염수(1:1) 에멀젼에 0.5 mg/mL의 농도로 현탁시킨 CFA) 150 ㎕를 이소플루란으로 경미하게 마취시킨 래트의 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하 주사하였다. 동물을 마취에서 회복시키고, CFA 투여 1 주일 후에 모든 동물의 열적 및 기계적 통각수용 역치 기준선을 평가하였다. 모든 동물을 실험 시작 당일 하루 전에 20 분 동안 실험 장치에 적응시켰다. 시험 및 대조군 물질을 동물에게 투여하고, 약물 투여 후 정해진 시점에 통각수용 역치를 측정하여 6 가지 이용가능한 처치 각각에 대한 진통성 반응을 결정하였다. 각각의 시험 화합물에 대한 최고의 진통 효과를 보여주기 위해 이용되는 시점을 미리 결정하였다.

[2732] 동물의 열적 통각수용 역치를 하그리브스(Hargreaves) 시험을 이용하여 평가하였다. 동물을 가열 장치로 승온시킨 유리 플랫폼의 상부에 세팅된 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 유리 플랫폼은 모든 시험 수행시에 자동 온도 조절에 의해 대략 30 ℃의 온도로 제어하였다. 동물을 인클로저에 넣어 모든 탐색 행동이 중단될 때까지 20 분 동안 적응시켰다. 모델 226 발바닥/꼬리 자극물질 무통각증 측정기 (IITC, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 유리 플랫폼 하부로부터 뒷발의 발바닥 표면에까지 복사열 빔을 적용하였다. 모든 시험을 수행하는 동안, 열 공급원의 활동정지 강도 및 활동 강도를 각각 1 및 45로 세팅하고, 20 초 동안 컷오프 시간을 적용하여 조직 손상을 방지하였다.

[2733] 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시오미터(anesthesiometer) (IITC 라이프 사이언스(IITC Life Science), 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)에 이어 하그리브스 시험을 이용하여 촉각 자극에 대한 동물의 반응 역치를 측정하였다. 동물을 마이어(mire) 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 10 분 동안 적응시킨 후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 0.1 g 모발로부터 출발하여 오름차순으로, 발에 댄 모발이 약간 휘어지기에 충분한 힘과 함께 동물의 양발의 발바닥 표면에 수직으로 적용하였다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 컷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다. 본 발명의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg의 범위에서 효과적인 것으로 나타났다.

[2734] 수술후 통각수용 모델

[2735] 본 모델에서는, 동물이 적용된 자극으로부터 그의 발을 피하게 할 때까지 발에 증가된 촉각 자극을 적용함으로써 발의 평면내 절개에 의해 유발된 통각감퇴증을 측정하였다. 비강을 통해 3.5% 이소플루란을 전달하여 동물을 마취시키고, 10호 외과용 메스날을 이용하여 왼쪽 뒷발의 발바닥 측면에서 뒤꿈치의 가장자리로부터 0.5 cm로 출발하여 발가락 쪽으로 연장시키면서 피부 및 근막을 1 cm 수직 절개하였다. 절개 후에, 2 가닥의 3-0 무균 견제 봉합사를 이용하여 피부를 봉합하였다. 손상된 부위를 폴리스포린 및 베타딘으로 덮었다. 동물을 다시 사육실에 넣고 밤새 회복시켰다.

[2736] 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시오미터 (IITC 라이프 사이언스, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 수술한 발 (동측성) 및 수술하지 않은 발 (대측성) 모두에 대한 촉각 자극에 대한 동물의 회피 역치를 측정하였다. 동물을 마이어 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 적어도 10 분 동안 적응시킨 후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 10 g 모발로부터 출발하여 오름차순으로, 발에 댄 모발이 약간 휘어지기에 충분한 힘과 함께 동물의 양발의 발바닥 표면에 수직으로 적용하였다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 컷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다.

[2737] 본 발명의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg의 범위에서 효과적인 것으로 나타났다.

[2738] 신경병증성 동통 모델; 만성 협착 손상

[2739] 요컨대, 10호 외과용 메스날을 이용하여 동물의 왼쪽 뒷다리의 넓적다리 중간 부위에서 피부 및 근막을 대략 3 cm 절개하였다. 출혈이 최소화되도록 주의하면서 대퇴이두근을 통해 블런트 절개하여 좌골 신경을 노출시켰다. 풀려 있는 4 가닥의 봉합사를 좌골 신경을 따라 4-0 비-분해성 무균 견제 봉합사를 이용하여 1 내지 2 ㎜ 간격으로 묶었다. 풀려 있는 봉합사는 해부 현미경에서 4배 배율로 관찰하였을 때 좌골 신경을 약간 수축시키기 충분한 정도로 팽팽하였다. 모의 수술을 시행한 동물에서, 좌골 신경을 추가로 처리하지 않고 노출시켰다. 항균

연고를 상처 부위에 직접 적용하고, 무균 봉합사를 이용하여 근육을 봉합하였다. 베타딘을 근육 및 그의 주변부에 적용한 후에 수술용 클립으로 피부를 봉합하였다.

[2740] 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시오미터 (IITC 라이프 사이언스, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 촉각 자극에 대한 동물의 반응 역치를 측정하였다. 동물을 마이어 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 10 분 동안 적응시킨 후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 0.1 g 모발로부터 출발하여 오름차순으로, 발에 댄 모발이 약간 휘어지기에 충분한 힘과 함께 동물의 양발의 발바닥 표면에 수직으로 적용하였다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 컷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다. 본 발명의 화합물은 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg의 범위에서 효과적인 것으로 나타났다.

[2741] 동물의 열적 통각수용 역치를 하그리브스 시험을 이용하여 평가하였다. 촉각 역치를 측정한 후에, 동물을 가열 장치로 승온시킨 유리 플랫폼의 상부에 세팅된 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 유리 플랫폼은 모든 시험 수행 시에 자동 온도 조절에 의해 대략 24 내지 26 ℃의 온도로 제어하였다. 동물을 인클로저에 넣고 모든 탐색 행동이 중단될 때까지 10 분 동안 적응시켰다. 모델 226 발바닥/꼬리 자극물질 무통각증 측정기 (IITC, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 유리 플랫폼 하부로부터 뒷발의 발바닥 표면에까지 복사열 빔을 적용하였다. 모든 시험을 수행하는 동안, 열 공급원의 활동정지 강도 및 활동 강도를 각각 1 및 55로 세팅하고, 20 초 동안의 컷오프 시간을 이용하여 조직 손상을 방지하였다.

[2742] 생물학적 실시예 4

[2743] 아코니틴-유도된 부정맥 시험

[2744] 본 발명의 화합물의 항부정맥 활성을 다음과 같은 시험에 의해 입증하였다. 생리학적 식염수 용액에 용해시킨 아코니틴 (2.0 ㎍/kg)을 정맥내 투여하여 부정맥을 발생시켰다. 아코니틴 투여 5 분 후에 본 발명의 시험 화합물을 정맥내 투여하였다. 아코니틴 투여 시점으로부터 기외수축(ES)이 발생하기까지의 시간 및 아코니틴 투여 시점으로부터 심실 빈맥 (VT)이 발생하기까지의 시간을 측정하여 항부정맥 활성 평가를 수행하였다.

[2745] 이소플루란으로 마취시킨 래트 (2%의 1/4 내지 1/3)에서, 우선 경부 영역을 절개한 후에 기관을 분리하고, 2 mm 절개부를 만들어 기관 삽관용 튜브를 그의 개구부가 구강 상부 바로 위에 위치하도록 기관에 2 cm 삽입함으로써 기관절개술을 수행하였다. 튜브를 봉합사로 단단히 고정시키고, 실험이 지속되는 동안 호흡기에 부착시켰다.

[2746] 이어서, 대퇴부 영역을 절개(2.5 cm)하고, 블런트 절개 프로브를 사용하여 대퇴부 혈관을 분리하였다. 양쪽 대퇴부 정맥을 모두에 캐뉼라를 삽입하고, 그 중 하나에서는 펜토바르비탈 (0.02 내지 0.05 ml)을 사용하여 마취 상태를 유지하고, 다른 하나에서는 약물 및 비히클을 주입 및 주사하였다. 대퇴부 동맥에는 전달 장치의 혈압 겔 카테터를 연결한 캐뉼라를 삽입하였다.

[2747] ECG 리드를 리드 II 위치에서 흉근에 부착시켰다 (오른쪽 상부/심장 위 - 백색 리드 및 왼쪽 하부/심장 아래 - 적색 리드). 리드를 봉합사로 단단하게 고정시켰다.

[2748] 모든 수술 부위를 0.9% 식염수로 적신 거즈로 덮었다. 식염수 (0.9% 용액 1 내지 1.5 ml)를 적용하여 수술후 부위를 적셔 주었다. 동물의 ECG 및 호흡을 적어도 30 분 동안 평형화시켰다.

[2749] 아코니틴을 2 ㎍/Kg/분으로 5 분 동안 주입하여 부정맥을 발생시켰다. 상기 시간 동안, ECG를 기록하고, 계속 모니터링하였다. 본 발명의 시험 화합물 (10, 30 또는 100 ㎍/kg)을 정맥내 볼루스 주사한 결과 정상적인 ECG 기준선을 완전하게 회복하였다.

[2750] 이에 따라, 본 발명의 화합물은 상기 모델에서 시험되는 경우에 항부정맥 활성을 나타내는 것으로 입증되었다.

[2751] 생물학적 실시예 5

[2752] 허혈-유도된 부정맥 시험

[2753] 조속한 심박정상화 및 예방 패러다임 모두에서 설치류 심실 부정맥 모델을 이용하여 인간의 심방 및 심실 부정맥 모두를 위한 잠재적 치료법을 시험하였다. 심근경색증을 초래하는 심장 허혈은 발병 및 사망의 공통적인 원인이다. 화합물이 허혈-유도된 심실 빈맥 및 세동을 예방하는 능력은 심방 및 심실 빈맥 및 세동 모두에 대한 임상 세팅에서 화합물의 효능을 결정하기 위한 허용된 모델이다.

[2754] 우선 펜토바르비탈 (복강내)에 의해 마취시키고, 정맥내 볼루수 주입에 의해 마취 상태를 유지시켰다. 수컷 SD 래트를 10 ml/kg의 박출량, 60 박동수/분에서 실내 공기로 인공 호흡시키기 위해 그의 기관에 캐뉼라를 삽입하였다. 평균 동맥 혈압(MAP) 기록 및 화합물의 정맥내 투여를 위해 오른편 대퇴부 동맥 및 정맥에 각각 PE50 관을 연결한 캐뉼라를 삽입하였다.

[2755] 4번째와 5번째 늑골 사이에서 1.5 cm의 개구부가 생성되도록 흉부를 개방하여 심장이 보이도록 하였다. 각각의 래트를 톱니 모양 플랫폼에 올려놓고, 금속 안전장치를 흉곽에 걸어 흉강을 개방시켰다. 봉합 바늘을 사용하여 들어올린 심실 바로 아래에 위치한 심실을 관통하도록 하고 심실을 대각선 아래 방향으로 꺼내어 30% 초과 내지 50% 미만의 폐색 영역 (OZ)을 수득하였다. 꺼낸 위치는 대동맥이 좌심실에 연결되는 곳에서 약 0.5 cm 아래이다. 동맥 분지 주위에 느슨한 고리 (오클루더; occluder)가 형성되도록 단단히 봉합하였다. 이어서, 흉부의 외부에 접근하기 용이한 오클루더의 말단을 사용하여 흉부를 폐쇄하였다.

[2756] ECG 측정을 위해 전극을 다음과 같이 리드 II 위치 (우심방 정점)에 놓았다: 한 전극은 오른쪽 앞발에 삽입하고, 다른 전극은 왼쪽 뒷발에 삽입하였다.

[2757] 체온, MAP, ECG 및 심박수를 실험 수행 동안 계속 기록하였다. 중요 파라미터가 안정화되면, 1 또는 2 분 간격으로 기록하여 기준 값을 확립하였다. 기준 값이 확립되면 본 발명의 화합물 또는 대조 물질 주입을 개시하였다. 화합물 및 대조물질을 5 분 동안 주입한 후에, 봉합사를 팽팽하게 잡아당겨 LCA를 결찰시키고, 좌심실에서 허혈을 발생시켰다. MPA가 적어도 3 분 동안 20 내지 30 mmHg의 위험 수준에 도달하지 않는 한, 결찰 후 20 분 동안 중요 파라미터를 계속 기록하였으며, MPA가 상기 위험 수준에 도달한 경우에는 동물이 사망 징후를 나타낼 것이므로 기록을 중단하고 동물을 희생시켰다. 본 발명의 화합물이 부정맥을 예방하고 정상에 근접한 MAP 및 HR을 유지시키는 능력을 스코어링하고, 대조군과 비교하였다.

[2758] 본 발명의 화합물은 상기 모델에서 시험되는 경우에 허혈-유도된 심실 빈맥 및 세동을 예방하는 능력을 갖는 것으로 입증되었다.

[2759] 본 명세서에서 언급되고/되거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개문, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 간행물은 그 거명을 통해 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[2760] 상기로부터, 본 발명의 특정 실시양태가 설명 목적을 위해 본원에 기재되어 있지만 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형을 수행할 수 있음이 명백해질 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부되는 특허청구범위에서 청구되는 것을 제외하고는 제한되지 않는다.