(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 417/14

(45) 공고일자 2004년03월24일
(11) 등록번호 10-0423899
(24) 등록일자 2004년03월09일

(21) 출원번호 10-2001-0022268
(22) 출원일자 2001년04월25일

(65) 공개번호 10-2001-0103618
(43) 공개일자 2001년11월23일

(30) 우선권주장 1020000024861 2000년05월10일 대한민국(KR)

(73) 특허권자 주식회사 엘지생명과학
서울특별시 영등포구 여의도동 20

(72) 발명자 이진호
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

홍창용
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

박태식
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

김종현
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

최세현
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

윤숙경
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

정현호
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

정신우
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

황광연
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

신동규
대전광역시유성구문지동104-1엘지화학기술연구원,바이오텍1

(74) 대리인 최규팔

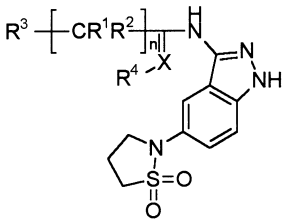
심사관 : 유준석

(54) 세포 증식 억제제로 유용한 1,1-디옥소이소티아졸리딘을갖는 인다졸

요약

본 발명은 사이클린 의존 키나아제(CDK)의 저해제로 유용한 1,1-디옥소이소티아졸리딘 그룹을 가진 하기 화학식 1의 인다졸 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 이성체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법 및 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물을 활성성분으로 함유함을 특징으로 하는 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제제 및 치료제에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기식에서 R^1, R^2, R^3, R^4, X 및 n은 명세서에서 정의된 바와 같다.

명세서

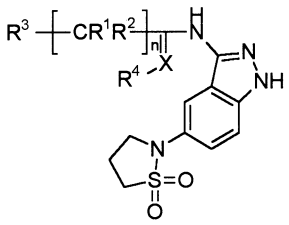
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 사이클린 의존 키나아제(cyclin dependent kinase, 이하 "CDK"라 한다)의 저해제로서 유용한 하기 화학식 1의 신규한 인다졸 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 이성체 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기식에서,

n 은 0, 1, 2 또는 3 이고,

X 는 산소, 황 또는 질소원자를 나타내며,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 히드록시, 저급알킬, 사이클로알 킬을 나타내거나, R^1 및 R^2 가 함께 사이클로알킬을 형성하고,

R^3 는 수소; 저급알킬; 하이드록시, 할로겐, 아미드, 에스테르, 카르복시, 시아노, 아미디닐, -O-R^5, -NR^6R^7, 페닐, 알킬설파닐, R^8-SO_2-, 저급알킬, R^9 로 치환된 저급알킬, 피리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 티에닐 또는 퓨릴로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 방향족 및 바이사이클릭 방향족; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 C_{3-7} 사이클로알킬; 저급알킬, 페닐, 할로겐으로 치환된 페닐, 알콕시로 치환된 페닐, 알킬카보닐로 치환된 페닐, 비페닐 또는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 피페라지닐, 이미다졸, 몰포리닐 또는 피페리디닐; 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 벤질아미노, 벤질옥시카보닐아미노 또는 알콕시카보닐아미노로 치환되거나 비치환된 티아졸; 벤조디옥솔; 이소퀴놀린; 인돌릴; 또는 벤즈이미다졸을 나타내며

[여기에서,

R^5 는 페닐, 벤질, 저급알킬, 알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알콕시알콕시알킬, 아미노알킬 또는 모노- 또는 디-알킬아미노알킬을 나타내고,

R^6 및 R^7 은 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 저급알킬, 산소 또는 벤질을 나타내며,

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 저급알킬, 아미노, 몰포리닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐 또는 이미다졸을 나타낸다],

R^4 는 X 가 산소 또는 황원자인 경우 존재하지 않고, X 가 질소원자인 경우 하이드록시 또는 알콕시이다.

본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물을 활성성분으로 함유함을 특징으로 하는 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제제 및 치료제 조성물에 관한 것이다.

세포분열 과정의 분자 수준에서의 본격적인 연구는 1980년대 후반 개구리 난자의 분열에 관한 연구, 효모의 여러 세포 성장이나 방사성 돌연변이의 특성분석, 그리고 종양 억제자인 Rb의 연구를 통하여 활발해지기 시작하였다. 90년대에 들어 더욱 자세히 밝혀지기 시작한 세포분열 조절의 기작에 따르면, 작은 세포성장 조절인자가 세포성장 조절기능을 통하여 세포의 성장, 분화, 발생, 노화, 및 고사 (apoptosis)를 중심적으로 조절 한다는 것이 밝혀졌다. 이러한 연구 결과들은 이미 여러 질병의 병적 현상들을 좀더 정확히 이해하는 데 큰 도움을 주게 되었다. 그 대표적인 예가 암(cancer)이다. 정상세포가 암세포로 변형되는 과정에서 세포성장 조절작용이 그 기능을 상실할 때가 많이 발견되었다. 암세포들의 분석에 따르면, 세포성장 조절인자의 활성이 정상세포들의 경우와 다른 경우가 많으며 특히 암 병리학에서 가장 문제시 되는 암의 침입(invasion) 및 전이(metastasis)와 깊은 상관 관계를 보여 주는 경우도 있다. 형질전환 동물을 이용하여 세포성장을 조절하는 요소들의 과량발현 (overexpression) 또는 녹-아웃 (knock-out) 을 유도한 실험 결과는 이들 실험동물에 암이 유발되는 것은 세포주기의 조절해제 (cell cycle deregulation)가 암을 생성하는 직접적인 요인이 됨을 보여 주었다.

세포성장 과정은 여타 모든 생물학적인 조절과 마찬가지로 정(正)조절 (positive regulation) 과 부(負)조절 (negative regulation) 을 받고 있다. 현재까지의 연구에 의하면 세포 성장 주기가 사이클린 의존 키나아제의 활성에 의해 주로 조절되는 것으로 밝혀 졌고, 많은 암세포나 발암 기전이 키나제 활성에 대한 정 또는 부 조절의 문제와 연관되어 있는 경우가 많이 발견되었다. 즉 균형잡힌 조절이 이루어지지 못하거나 적시의 조절 (timely regulation) 이 이루어지지 못하는 경우 암이 발생될 수 있다.

포유류의 대표적인 사이클린 의존 키나아제로는 세포주기의 G1-S 기에서 활을 나타내는 CDK4 (cyclin dependent kinase 4)와 CDK2, 그리고 G2-M 기에서 활성이 있는 CDC2 (CDK1)등 3 가지를 들 수 있다. 이중 CDK4 와 CDK2 는 G1-S 세포주기 체크포인트 (check point)에 의해서 그 활성이 조절되며 CDC2 는 G2-M 체크포인트에 의해서 조절되는 것으로 알려져 있다. 여러 암 세포들에서 CDK4 와 CDK2 및, CDC2 (CDK1) 의 조절 기작이 비정상성을 보여주고 있으며, 실제로 형질전환 동물을 이용한 실험에서 인위적으로 유도된 이들 효소의 비정상성이 암을 유발시키는 것으로 확인되었다. 따라서, 이들 대표적인 사이클린 의존 키나아제 CDK4, CDK2 및 CDC2 (CDK1)가 항암제 개발의 유망한 표적이 되고 있다. 또한 이들 키나아제가 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제제 및 치료제의 개발에도 표적이 되고 있다.

이들 CDKs와 암발병과의 관련성에 대해 지금까지 보고된 결과를 좀더 자세히 설명하면 다음과 같다.

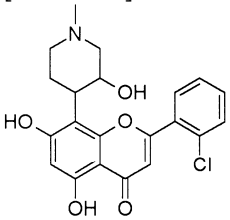
CDK4 활성의 비정상적 조절과 암 유발과의 연관성은 여러 암 조직에서 관찰되고있다. 여러 종류의 암에서 CDK4의 활성을 억제하는 단백질을 생성시키는p16, p15 유전자의 결실 또는 CDK4의 활성에 필수인 사이클린 D1 의 과발현이 확인되고 있는데 이는 CDK4 활성이 조절되지 않는 경우 암세포의 악성 표현형 (malignant phenotype) 이 나타날 수 있음을 시사하고 있다. 또한 p16 녹아웃 마우스에서 p53 녹아웃 마우스 만큼이나 암 발생율이 높다는 결과는 p16에 의한 CDK4의 기능 조절 상실이 암의 원인임을 시사한다. 이러한 실험적 증거들은 CDK4 활성의 조절해제가 암을 유도하는 분명한 원인임을 입증한다고 여겨지고, 한걸음 더 나아가 암세포의 표현형을 유지하게 하는 역할을 하고 있을 가능성을 보여 준다고 하겠다. 따라서 CDK4 의 저해제는 항암효과를 보일 가능성이 매우 높다.

한편, CDK2의 경우에, 일부 유방암에서 CDK2의 활성에 필수인 사이클린 E 의 과다발현이 관찰되었고 이는 유방암의 전이와 깊은 연관이 있음이 잘 알려져 있다. 사이클린 E의 과다발현이 낮은 혈청 조건에서 세포의 고사를 저해하며, 고착 비의존성 성장 (anchorage independent growth)을 유발 하는 것으로 발표되었다. MMTV 프로모터를 이용한 CDK2 과량발현 형질전환 동물에서 유방 상피세포의 이상증식 (hyperproliferation) 및 종양(neoplasia)이 관찰되었다. 이러한 사실은 CDK2 활성이 세포변형 과정 또는 그의 유지에 관여함을 강하게 시사하며, CDK2 의 저해제가 항암제로의 작용할 수 있음을 나타낸다고 할 수 있다.

그 이외에도 CDC2 (CDK1), CDK3, CDK5, CDK6, CDK7 등도 세포분열의 각 단계에서 중요한 역할을 하는 것으로 차츰 밝혀지고 있으며, 같은 사이클린 의존 키나아제 (CDKs)의 페밀리로 구분되고 있다. 또, 사이클린의 경우도 위에서 언급했던 사이클린 D1 이나 사이클린 E 이외에 사이클린 A, B, C, D2, D3, D4, F, 및 G 가 같은 패밀리에 속한다. 이렇게 축적된 연구결과들을 바탕으로 이들 사이클린 의존 키나아제 (CDKs)들을 효과적으로 억제하는 저해제가 항암제로서 유용하리라는 인식하에 이들 저해제의 재발이 최근에 와서 이루어지기 시작했다.

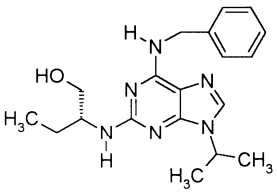
지금까지 개발된 CDKs 저해제로서 효과적인 화합물로는 하기 화학식 A의 플라보피리돌(Flavopiridol; 유럽특허 제0,241,003호(1987) 및 제0,366,061호(1990) 참조)을 들 수 있다.

[화학식 A]



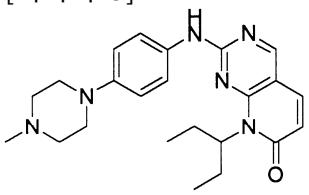
다음으로 화학식 B의 퓨린 구조를 갖는 CDKs 저해제가 국제특허공개 제 WO 97/20842호에 개시된 바 있다.

[화학식 B]



또한, 화학식 C의 4 아미노피리미딘 구조를 갖는 CDKs 저해제가 최근에 국제특허공개 제 WO 98/33798 호에 개시된 바 있다.

[화학식 C]



발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러나, 지금까지 개발된 CDK 저해제들은 아직까지 충분히 만족스러운 효과를 나타내지 못하였으며, 이에 본 발명자들은 이들 CDKs 효소들의 저해제, 특히 인다졸계열 화합물에 대한 집중적인 연구를 수행한 결과, 새로운 구조를 갖는 상기 화학식 1의 화합물이 상기한 CDKs 효소들을 효과적으로 저해함을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

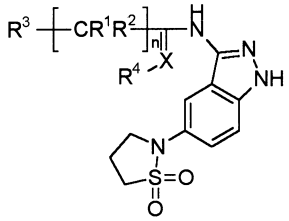
따라서, 본 발명의 목적은 상기 화학식 1의 인다졸 유도체, 이 유도체의 제조방법 및 이 인다졸 유도체를 활성성분으로 함유하는 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포증식에 관련된 질병의 억제제 및 치료제 조성물을 제공하는 것이다. 여기서 CDKs 란 CDK2, CDK4 및 CDC2(CDK1), CDK3, CDK5, CDK6, CDK7 등을 모 두 포함하며, 사이클린도 사이클린 D1 과 사이클린 E 및 사이클린 A, B, C, D2, D3, D4, F, G 를 모두 포함한다.

이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 CDKs 활성을 억제함으로써 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제 및 치료 효과를 나타내는 하기 화학식 1의 신규한 인다졸 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물 및 이성체 및 그 제조방법에 관한 것이다:

[화학식 1]



상기식에서,

n 은 0, 1, 2 또는 3 이고,

X 는 산소, 황 또는 질소원자를 나타내며,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 히드록시, 저급알킬, 사이클로알킬을 나타내거나, R^1 및 R^2 가 함께 사이클로알킬을 형성하고,

R^3 는 수소; 저급알킬; 하이드록시, 할로겐, 아미드, 에스테르, 카르복시, 시아노, 아미디닐, -O-R^5, -NR^{6}R^7, 페닐, 알킬설파닐, R^8-SO_2-, 저급알킬, R^9 로 치환된 저급알킬, 피리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 티에닐 또는 퓨릴로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 방향족 및 바이사이클릭 방향족; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 C_{3-7} 사이클로알킬; 저급알킬, 페닐, 할로겐으로 치환된 페닐, 알콕시로 치환된 페닐, 알킬카보닐로 치환된 페닐, 비페닐 또는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 피페라지닐, 이미다졸, 몰포리닐 또는 피페리디닐; 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 벤질아미노, 벤질옥시카보닐아미노 또는 알콕시카보닐아미노로 치환되거나 비치환된 티아졸; 벤조디옥솔; 이소퀴놀린; 인돌릴; 또는 벤즈이미다졸을 나타내며

[여기에서,

R^5 는 페닐, 벤질, 저급알킬, 알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알콕시알콕시알킬, 아미노알킬 또는 모노- 또는 디-알킬아미노알킬을 나타내고,

R^6 및 R^7 은 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 저급알킬, 산소 또는 벤질을 나타내며,

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 저급알킬, 아미노, 몰포리닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐 또는 이미다졸을 나타낸다],

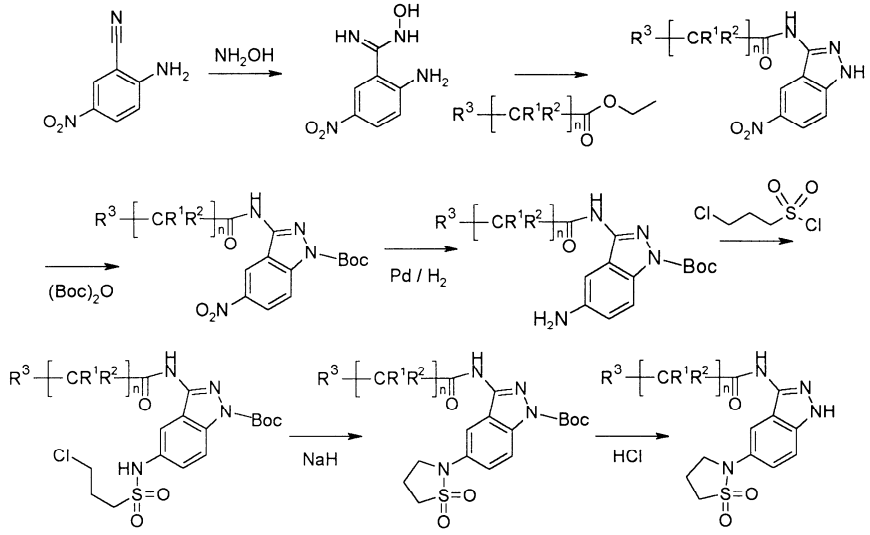
R^4는 X가 산소 또는 황원자인 경우 존재하지 않고, X가 질소원자인 경우 하이드록시 또는 알콕시이다.
본 발명에 따른 화학식 1의 인다졸 유도체 중에서 바람직한 화합물은 다음 치환기 정의를 가지는 화합물이다:
상기 화학식 1에서
n은 1 또는 2 이고,
X는 산소, 황 또는 질소원자를 나타내며,
R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 히드록시, 저급알킬, 사이클로알킬을 나타내거나, R^1 및 R^2가 함께 사이클로알킬을 형성하고,
R^3는 수소; 저급알킬; 하이드록시, 할로겐, -O-R^5, -NR^6 R^7, 페닐, 저급알킬설파닐, R^8-SO_2-, 저급알킬, R^9로 치환된 저급알킬, 피리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 티에닐 또는 퓨릴로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 벤질; 나프틸; 저급알킬, 페닐, 할로겐으로 치환된 페닐, 저급알콕시로 치환된 페닐, 아세틸로 치환된 페닐, 비페닐 또는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 피페라지닐 또는 이미다졸; 몰포리닐; 피페리디닐; 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬아미노, 아세틸아미노, 벤질아미노, 벤질옥시아미노 또는 저급알콕시카보닐아미노로 치환되거 나 비치환된 티아졸; 벤조디옥솔; 3,4-디하이드로이소퀴놀린; 또는 벤즈이미다졸을 나타내며
[여기에서,
R^5는 페닐, 벤질, 저급알킬, 저급알콕시알킬, 저급알콕시저급알콕시알킬, 저급알콕시저급알콕시저급알콕시알킬, 아미노알킬 또는 모노- 또는 디-저급알킬아미노알킬을 나타내고,
R^6 및 R^7은 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 저급알킬, 산소 또는 벤질을 나타내며,
R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 저급알킬, 아미노, 몰포리닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐 또는 이미다졸을 나타낸다],
R^4는 X가 산소 또는 황원자인 경우 존재하지 않고, X가 질소원자인 경우 하이드록시 또는 알콕시를 나타낸다.
화학식 1 화합물의 치환기에 대한 상기 설명에서 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, t-부틸 등과 같은 탄소수 1 내지 6개의 직쇄 또는 측쇄 포화탄화수소 래디칼을 의미한다. 또한 "저급 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 이소부톡시, t-부톡시 등과 같은 탄소수 1 내지 6개의 직쇄 또는 측쇄 래디칼을 의미한다.
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 그 구조내에 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으므로, 개개의 에난티오머 또는 부분입체이성체로 존재할 수 있고, 라세미체를 포함한 이들의 혼합물로도 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 이성체 또는 이들의 혼합물 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들면 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 옥살산, 말론산, 석신산, 프탈산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다.
화학식 1의 화합물 중에서 대표적인 화합물로는 다음과 같은 것을 들 수 있다.
1. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐아세트아미드
2. 2-(3-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
3. 2-[4-(벤질옥시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H- 인다졸-3-일]아세트아미드
4. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-히드록시페닐)아세트아미드
5. 2-[4-(디벤질아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
6. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸아미노)페닐]아세트아미드
7. 2-(4-아미노페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
8. 2-(4-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
9. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드
10. 2-[1,1'-비페닐]-4-일-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
11. 2-(3-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
12. 2-(4-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
13. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐에탄티오아미드
14. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]- N'-히드록시-2-페닐에탄이미드아미드
15. 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
16. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(1-나프틸)아세트아미드
17. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(2-나프틸)아세트아미드
18. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-니트로페닐)아세트아미드
19. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
20. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸설파닐)페닐]아세트아미드
21. 2-(3-아미노페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
22. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]에탄티오아미드
23. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]- N'-히드록시에탄이미드아미드

24. 2-(3,4-디클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
25. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-3-페닐프로판아미드
26. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-이소프로필페닐)아세트아미드
27. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸페닐)아세트아미드
28. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메틸페닐)아세트아미드
29. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸술포닐)페닐]아세트아미드
30. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메틸-1-피페라지닐)아세트아미드
31. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-몰포리닐)아세트아미드
32. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(1-피페리디닐)아세트아미드
33. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-피리디닐)페닐]아세트아미드
34. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1-피페리디닐)페닐]아세트아미드
35. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1-몰포리닐)페닐]아세트아미드
36. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(3-티에닐)페닐]아세트아미드
37. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐설포닐)페닐]아세트아미드
38. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드
39. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-퓨릴)페닐]아세트아미드
40. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드
41. 2-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
42. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시페닐)아세트아미드
43. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐메틸)페닐]아세트아미드
44. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]페닐}아세트아미드
45. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-니트로페닐)아세트아미드
46. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1H-이미다졸-1-일메틸)페닐]아세트아미드
47. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)아세트아미드
48. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1-피페라지닐) 아세트아미드
49. 2-[3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀리닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
50. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
51. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
52. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-에톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
53. 2-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
54. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페녹시페닐)아세트아미드
55. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-1-페닐씨클로펜탄카르복스아미드
56. 2-씨클로펜틸-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐아세트아미드
57. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐부탄아미드
58. t-부틸 4-(2-{[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아미노}-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-2-일카바메이트
59. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]페닐}아세트아미드
60. 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
61. 2-[4-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-1-일]-N-[5-(1,1-디옥소1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
62. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-나프틸)-1H-이미다졸-1-일]아세트아미드

63. 2-(4-[1,1'-비페닐]-4-일-1H-이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
64. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[2-(에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]아세트아미드
65. 2-[2-(디에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
66. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-{2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에톡시}페닐)아세트아미드
67. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시-3-니트로페닐)아세트아미드
68. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(2-메틸페닐)아세트아미드
69. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(에틸아미노)페닐]아세트아미드
70. 2-[3-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
71. 2-(3,5-디메톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
72. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(에틸아미노)페닐]아세트아미드
73. 2-[4-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
74. 2-(3-클로로-4-에톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
75. 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2- 일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
76. 2-[2-(아세틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
77. 2-(2-{[4-(벤질옥시)벤질]아미노}-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
78. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-에톡시페닐)아세트아미드
79. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-에톡시-3-(4-몰포리닐술포닐)페닐]아세트아미드
80. 2-[3-(아미노술포닐)-4-에톡시페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
81. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-에톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드
82. 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드

이하, 상기 정의된 화학식 1의 화합물을 합성하는 일반적인 과정을 하기 반응식 1에 나타내었다.

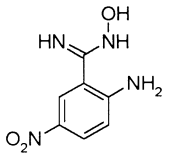
반응식 1



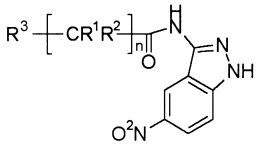
상기식에서,
R¹, R², R³ 및 n 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, Boc는 t-부톡시카보닐을 나타낸다.
즉, 본 발명의 인다졸 유도체는 상기 반응식에 제시된 바와 같이, 안트라릴로니트릴과 히드록시아민을 반응시켜 다음 화학식 2의 아미드옥심을 얻고, 아미드옥심을 에스테르와 반응시켜 다음 화학식 3의 3-아미노인다졸을 얻었다. 3-

아미노인다졸의 1번 위치를 t-부틸카바메이트로 보호하여 다음 화학식 4의 화합물을 얻은 다음, 5번 탄소에 있는 니트로기를 환원시켜 다음 화학식 5의 아민을 얻었다. 화학식 5의 아민과 설포닐 클로라이드의 반응을 통하여 다음 화학식 6의 설폰아미드를 얻고, 분자내 고리화 반응을 통하여 다음 화학식 7의 디옥소이소티아졸리딘을 합성한 다음 탈보호기화 반응을 통하여 화학식 1의 화합물을 얻었다. X가 O인 화 학식 1의 화합물을 로웨슨 시약(Lawesson's reagent, 2,4-비스-(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드)과 반응시켜 X가 S인 화학식 1의 화합물을 얻거나, X가 S인 화학식 1의 화합물을 다음 화학식 8의 아민과 반응시켜 X가 N인 화학식 1의 화합물을 얻었다.

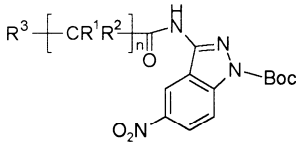
화학식 2



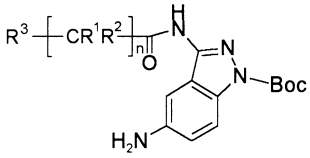
화학식 3



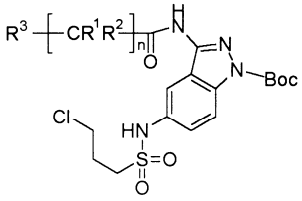
화학식 4



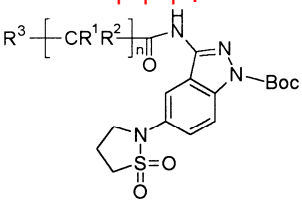
화학식 5



화학식 6



화학식 7



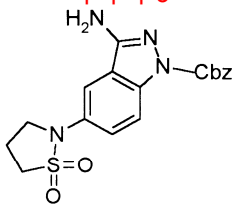
화학식 8

R^4-NH_2

상기식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, Boc는 t-부톡시카보닐을 나타낸다.

또한 본 발명에 따른 화학식 1의 인다졸 유도체는 다음 화학식 9의 인다졸 중간체로부터 아미드화, 탈보호기화 등을 통하여 합성될 수 있다:

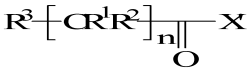
화학식 9



상기식에서, Cbz는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.

상기 방법을 구체적으로 설명하면, 본 발명의 실시예 2에 제시된 바와 같이, 화학식 9의 인다졸 중간체를 다음 화학식 10의 아실 할라이드와 반응시킨 후 탈보호기화 반응을 시키는 것이다:

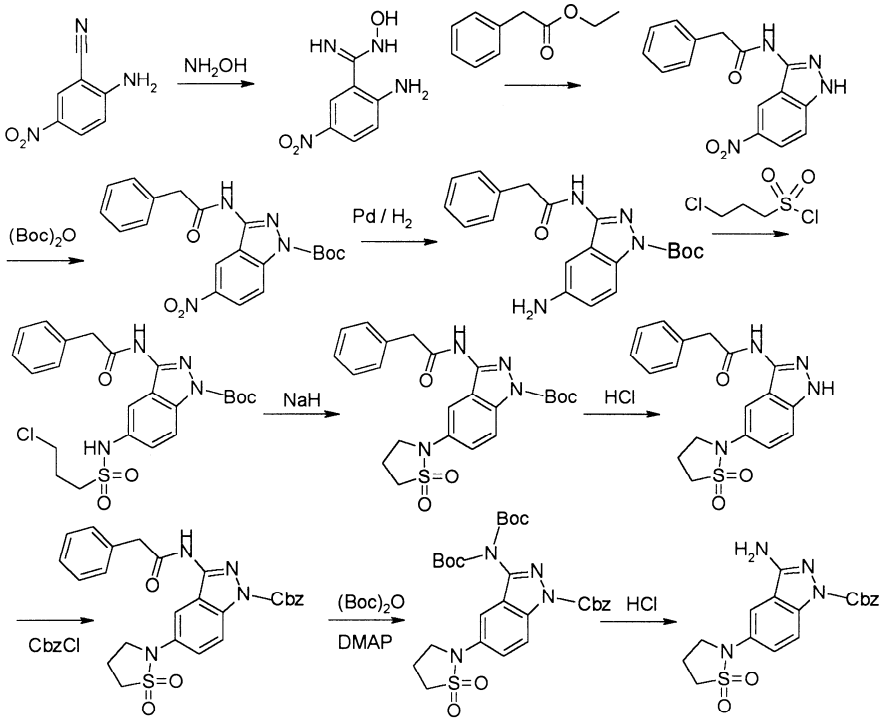
화학식 10



상기식에서, R^1, R^2, R^3 및 n 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X'은 할로겐, 예를 들어, F, Cl, Br 또는 I 등을 나타낸다.

한편, 상기 화학식 9의 인다졸 중간체는 안트라릴로니트릴을 출발물질로 이용하여 다음 반응식 2에 나타낸 바와 같은 반응을 시켜 얻을 수 있다:

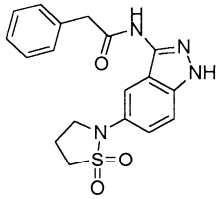
반응식 2



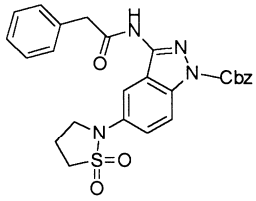
구체적으로 말하자면, 화학식 9의 인다졸 중간체는 상기 반응식 2에 제시된 바와 같이, 안트라릴로니트릴과 에틸 페닐아세테이트로 상기 반응식 1에 따라 반응시켜 본 발명의 화학식 1의 화합물에 해당하는 다음 화학식 11의 인다졸 유도체를 얻은 다음, 인다졸 유도체의 1번 질소를 벤질카바메이트로 보호하여 다음 화학식 12의 화합물을 얻고, 이 화학식 12의 아미드 결합을 디-t-부틸카보네이트를 이용하여 결합을 끊어 화학식 13의 화합물을 합성한 다음, t-부

톡시카보닐을 제거함으로써 얻을 수 있다:

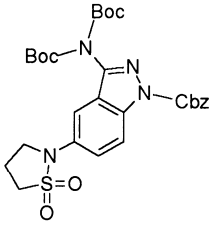
화학식 11



화학식 12



화학식 13



상기식에서, Boc는 t-부톡시카보닐을 나타내고, Cbz는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.
그러나, 본 발명에 따른 화합물의 제조방법이 상기에 설명하는 것으로만 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에서 기재되거나 선행문헌에 게시된 여러 가지 합성방법을 임의로 조합함으로써 용이하게 제조할 수 있고, 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 범용화 된 통상의 기술이다.
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 CDKs에 대한 우수한 저해활성으로 인하 여 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제 및 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 암, 염증, 혈관 협착증 및 혈관생성 등 세포 증식에 관련된 질병의 억제 및 치료제 조성물을 제공하는 것을 또다른 목적으로 한다.
본 발명의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 체중 1kg 당 1 내지 50mg의 범위가 바람직하나, 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 체중, 성, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.
본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 제제로 투여할 수 있다.
주사용 제제, 예를들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이때, 사용될 수 있는 용매에는 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 올레산과 같은 지방산은 주사용 제제에 사용할 수 있다.
경구투여용 고체투여 형태는 캅셀제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 가능하고, 특히 캅셀제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명에 따른 화학식 1의 활성화합물을 슈크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제 및 결합제 중에서 선택된 담체와 혼합시킴으로써 제조한다.
본 발명의 화합물을 임상적으로 투여하여 목적하는 항암효과를 얻고자 하는 경우에, 화학식 1의 활성화합물은 공지의 항암제 중에서 선택된 1종 이상의 성분과 동시에 투여할 수 있다. 이러한 방식으로 본 발명의 화합물과 혼합하여 투여될 수 있는 항암제로는 5-플루오로우라실, 시스플라틴, 독소루비신, 택솔, 젬시타빈(Gemcitabine) 등을 들 수 있다.
그러나, 항암효과를 목적으로하는 본 발명에 따른 화합물 함유 제제는 상술된 것으로 제한되는 것은 아니며, 암의 치료 및 예방에 유용한 제제라면 어떠한 것도 포함될 수 있다.
이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

제조예 1. t-부틸 5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-3-[(2-페닐아세틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

1-1) 2-아미노-N-히드록시-5-니트로벤젠카르복시미드아미드의 합성

안트라릴로니트릴 33.6g (200 mmole)을 520ml 의 에탄올에 녹인 용액을 히 드록시 아민 27.8g (400 mmole)과 탄산수소나트륨 33.6g (400 mmole) 을 140ml의 물에 녹인 용액에 가하고 12시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힘에 따라 석출된 고체를 여과하여 얻은 후 물과 디에틸에테르로 씻어 주어 표제화합물 37.2g (수율 95%)을 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 6.02 (2H, s), 7.78 (1H, d), 7.80 (2H, s), 7.92 (1H, dd), 8.35 (1H, d), 9.98 (1H, s)

FAB MS(m/e) = 197 [M+1]

1-2) N-(5-니트로-1H-인다졸-3-일)-2-페닐아세트아미드의 합성

상기 제조예 1-1) 에서 얻은 화합물 29.4g (150 mmole)을 500ml 의 테트라히드로 퓨란에 녹인 후, 수소화 나트륨 9.0g (60%, 225 mmole)을 가하고 10분간 상온에서 교반하였다. 에틸 페닐아세테이트 36.9g (225 mmole)을 가하고 1 시간동안 교반시킨 후, 200ml 의 디메틸포름아미드를 가하고 4시간 동안 약하게 가열하면서 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 다음, 에틸아세테이트와 물로 처리하여 고체를 얻었다. 생성된 고체를 여과하여 얻은 후, 물과 디에틸에테르로 씻어 주어 표제화합물 20.3g 을 48%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 3.79 (2H, s), 7.28 (1H, t), 7.30-7.43 (4H, m), 7.60 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 9.00 (1H, s)

FAB MS(m/e) = 283 [M+1]

1-3) t-부틸 5-니트로-3-[(2-페닐아세틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 1-2) 에서 얻은 화합물 8.0g (28 mmole)을 130ml 의 테트라히드로퓨란에 녹인 후, 수산화 나트륨 3.2g (80 mmole)을 20ml의 물에 녹인 수용액과 디-t-부틸카보네이트 7.1g (33 mmole) 을 가하고 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 증류로 제거한 다음 에틸 아세테이트와 헥산을 이용하여 재결정하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); 1.69 (9H, s), 3.65 (2H, s), 7.24-7.30 (5H, m), 7.68 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.73 (1H, s)

1-4) t-부틸 5-아미노-3-[(2-페닐아세틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 1-3) 에서 얻은 화합물 11g (28 mmole)을 메탄올에 녹인 후, 활성 탄소에 흡착된 팔라디움(10%)을 가하고 수소공기 하에서 2시간 동안 교반하여 주었다. 셀라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거 함으로써 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); 1.68 (9H, s), 3.68 (2H, s), 7.25-7.31 (5H, m), 7.45 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.94 (1H, d), 8.64 (1H, s)

1-5) t-부틸 5-[[(3-클로로프로필)술포닐]아미노]-3-[(2-페닐아세틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 1-4)에서 얻은 화합물 6.3g (17 mmole)을 디클로로메탄 120ml에 녹인 후, 피리딘 13ml (170 mmole)와 3-클로로프로판술포닐 클로라이드 2.7ml (22 mmole)을 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 헥산과 에틸 아세테이트 1:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 1.69 (9H, s), 2.20 (2H, m), 3.17 (2H, t), 3.65 (4H, m), 7.29 (5H, m), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.60 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 507 [M+1]

1-6) t-부틸 5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-3-[(2-페닐아세틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 1-5)에서 얻은 화합물 8.6g (17 mmole)을 150ml의 디메틸포름아미드에 녹인 후 수소화나트륨 1.43g (34 mmole)을 가하고 30분간 교반 하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 에틸 아세테이트를 가하고 물로 3번 씻어주었다. 헥산과 에틸 아세테이트 1:2 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 8.0g을 정량적으로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); 1.70 (9H, s), 2.50 (2H, m), 3.28 (2H, t), 3.80 (4H, m), 7.30 (5H, m), 7.68 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.73 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 471 [M+1]

실시예 1. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3일]-2-페닐아세트아미드(1)의 합성

상기 제조예 1-6)에서 얻은 화합물 5.2g (11 mmole)을 염화수소가 포화된 에틸 아세테이트에 가하고 6시간 동안 교반 하였다. 용매를 감압증류로 제거 하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 2.39 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.69 (2H, t), 3.74 (2H, s), 7.26 (1H, t), 7.34 (3H, t), 7.39 (2H, d), 7.46 (1H, d), 7.58 (1H, s), 10.69 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 371 [M+1]

제조예 2. 벤질 3-아미노-5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트(화학식 9의 인다졸 중간체)의 합성

2-1) 벤질 5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-3-[(2-페닐아세 틸)아미노]-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 실시예 1에서 얻은 화합물 4.1g (11 mmole)을 디클로로메탄 150ml에 녹인 후, 트리에틸 아민 10ml (7.9 mmole)와 벤질클로로포메이트 2.25ml (17 mmole)를 가하고 2시간동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 헥산과 에틸 아세테이트 1:2 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5.2g을 94%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 2.34 (2H, m), 3.52 (2H, t), 3.74 (2H, t), 3.78 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.25 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.44 (3H, m), 7.53 (2H, d), 7.58 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 8.12 (1H, d)
ESI MS(m/e) = 505 [M+1]

2-2) 벤질 3-[비스(t-부톡시카보닐)아미노]-5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 2-1)에서 얻은 화합물 5.2g (11 mmole)을 100ml 의 디클로로메탄에 녹인 후 디메틸아미노피리딘 1.36g (11 mmole)과 트리에틸아민 1.55ml (11 mmole) 그리고 디-t-부틸카보네이트4.85g (22 mmole)을 가하고 30분간 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 헥산과 에틸 아세테이트 1:2 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 6.4g을 정량적으로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 1.36 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.51 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.83 (2H, t), 5.53 (2H, s), 7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 8.15 (1H, dd)
ESI MS(m/e) = 587 [M+1]

2-3) 벤질 3-아미노-5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조예 2-2)에서 얻은 화합물 6.4g (11 mmole)을 염화수소가 포화 된 에틸 아세테이트에 가하고 3시간 동안 교반 하였다. 1N 수산화나트륨 수용액으로 중화시켜 고체를 석출시킨 후 감압여과를 이용하여 고체를 얻음으로써 표제 화합물 2g을 47%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 2.45 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.77 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.42 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.49 (3H, m), 7.71 (1H, d), 7.98 (1H, d)
ESI MS(m/e) = 505 [M+1]

실시예 2. 2-(3-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(2)의 합성

상기 제조예 2에서 얻은 화합물 50 mg (0.13mmol)을 10ml 테트라히드로 퓨란에 가한 후 3-클로로페닐아세틸 클로라이드 3.7 mg (0.2 mmole) 을 가하고 2시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 2N 수산화나트륨 수용액 2ml를 가하고 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음 물로 3번 씻어 주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 21mg을 40%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.49 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.77 (2H, t), 3.79 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (3H, m), 7.60 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 405 [M+1]

실시예 3. 2-[4-(벤질옥시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(3)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-벤질옥시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 42%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.48 (2H, m), 3.87 (2H, t), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, t), 5.05 (2H, s), 6.95 (2H, d), 7.32 (5H, m), 7.42 (4H, m), 7.59 (1H, s)
API MS(m/e) = 477 [M+1]

실시예 4. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-히드록시페닐)아세트아미드(4)의 합성

상기 제조예 1-3)에서 얻은 화합물 대신 상기 실시예 3에서 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 1-4)와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 35%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.49 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.68 (2H, s), 3.75 (2H, t), 6.77 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 387 [M+1]

실시예 5. 2-[4-(디벤질아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(5)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-디벤질아미노페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 55%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.45 (2H, m), 3.37 (2H, t), 3.62 (2H, s), 3.72 (2H, t), 4.62 (4H, s), 7.18(4H, m), 7.23 (4H, m), 7.27 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 566 [M+1]

실시예 6. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸아미노)페닐]아세트아미드(6)의 합성

상기 제조예 1-3)에서 얻은 화합물 대신 상기 실시예 5에서 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 1-4)와 동일한 방법으로 실시한 뒤 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 10%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.51 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.64 (2H, s), 3.76 (2H, t), 6.63 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 400 [M+1]

실시예 7. 2-(4-아미노페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(7)의 합성

상기 실시예 6과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 20%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.51 (2H, m), 3.43 (2H, t), 3.65 (2H, s), 3.76 (2H, t), 6.72 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.46 (2H, br s), 7.52 (1H, br s)
ESI MS(m/e) = 386 [M+1]

실시예 8. 2-(4-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(8)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-클로로페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 60%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.47 (2H, m), 3.40 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.77 (2H, s), 7.33 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.43 (2H, s), 7.56 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 405 [M+1]

실시예 9. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드(9)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-플루오로페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 60%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$, ppm); 2.18 (2H, m), 3.07 (2H, t), 3.45 (4H, m), 6.69 (2H, m), 6.88 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.31 (1H, s)
API MS(m/e) = 389 [M+1]

실시예 10. 2-[1,1'-비페닐]-4-일-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(10)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 1,1'-비페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 40%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.45 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.82 (2H, s), 7.30 (1H, t), 7.41 (4H, m), 7.48 (2H, d), 7.58 (6H, m)
ESI MS(m/e) = 447 [M+1]

실시예 11. 2-(3-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(11)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-브로모페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 50%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.47 (2H, m), 3.40 (2H, t), 3.76 (4H, m), 7.25 (1H, t), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.59 (2H, d)
ESI MS(m/e) = 450 [M+1]

실시예 12. 2-(4-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(12)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-브로모페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 46%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.48 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.75 (4H, m), 7.33 (2H, d), 7.44 (2H, s), 7.49 (dH, d), 7.56 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 450 [M+1]

실시예 13. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-페닐에탄티오아미드(13)의 합성

상기 실시예 1에서 얻은 화합물 100mg (0.3mmole)을 테트라히드로 퓨란에 녹인 후 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)(2,4-비스-(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설파이드) 72mg (0.18mmole)을 가하고 2시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음 헥산과 에틸아세테이트를 이용하여 고체로 만들었다. 메탄올과 디클로로메탄 5:95 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 80mg 을 69%의 수율로 얻었다.
API MS(m/e) = 387 [M+1]

실시예 14. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-*N*'-히드록시-2-페닐에탄이미드아미드(14)의 합성

상기 실시예 13에서 얻은 화합물 20 mg(0.052 mmole)을 메탄올에 녹인 후, 탄산 수소나트륨 9 mg(0.1 mmole)과 히드록시아민 염산염 7 mg(0.1 mmole)을 가하고 2시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 메탄올과 디클로로메탄 5:95 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 4 mg 을 20%의 수율로 얻었다.
API MS(m/e) = 386 [M+1]

실시예 15. 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-*N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]아세트아미드(15)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 1,3-벤조디옥솔-5-일-아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 36%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, ppm); 2.41 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.62 (2H, s), 3.68 (2H, t), 5.95 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.58 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

실시예 16. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(1-나프틸)아세트아미드(16)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 1-나프틸아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 60%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD$_3$OD + CDCl$_3$, ppm); 2.47 (2H, m), 3.34 (2H, t), 3.69 (2H, t), 4.24 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.47 (2H, m), 7.55 (3H, m), 7.80 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.11 (1H, d)

ESI MS(m/e) = 421 [M+1]

실시예 17. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(2-나프틸)아세트아미드(17)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 2-나프틸아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 57%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD$_3$OD + CDCl$_3$, ppm); 2.43 (2H, m), 3.33 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.92 (2H, s), 7.39 (4H, m), 7.49 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.79 (3H, m), 7.84 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 421 [M+1]

실시예 18. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(3-니트로페닐)아세트아미드(18)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-니트로페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 30%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD$_3$OD + DMSO-d$_6$, ppm); 2.42 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.91 (2H, s), 7.28 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.29 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

실시예 19. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]아세트아미드(19)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 70%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, ppm); 2.44 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.77 (2H, t), 6.48 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 8.18 (1H, d)

API MS(m/e) = 295 [M+1]

실시예 20. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸설파닐)페닐]아세트아미드(20)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-(메틸설파닐)페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 58%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD$_3$OD + CDCl$_3$, ppm); 2.44 (3H, s), 2.51 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.76 (2H, t), 7.22 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s)

API MS(m/e) = 417 [M+1]

실시예 21. 2-(3-아미노페닐)-*N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘- 2-일)-1*H*-인다졸-3-일]아세트아미드(21)의 합성

상기 제조예 1-3)에서 얻은 화합물 대신 상기 실시예 18에서 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 1-4)와 동일한 방법으로 실시한 뒤 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 28%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, ppm); 2.39 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.54 (2H, s), 3.68 (2H, t), 5.11 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.52 (1H, d), 6.58 (1H, s), 6.96 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, s), 10.53 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 386 [M+1]

실시예 22. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]에탄티오아미드(22)의 합성

상기 실시예 1에서 얻은 화합물 대신 상기 실시예 19에서 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 13과 동일한 방법으로 실시한 뒤 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 34%의 수율로 얻었다.

ESI MS(m/e) = 311 [M+1]

실시예 23. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-*N*'-히드록시에탄이미드아미드(23)의 합성

상기 실시예 22에서 얻은 화합물 20 mg(0.05 mmole)을 메탄올에 녹인 후, 탄산수소나트륨 9 mg(0.1 mmole)과 히드록시아민 히드로클로라이드 7 mg(0.1 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 메탄올과 디클로로메탄 5:95 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 4 mg을 20%

의 수율로 얻었다.
ESI MS(m/e) = 310 [M+1]
실시예 24. 2-(3,4-디클로로페닐)-*N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]아세트아미드(24)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3,4-디클로로페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 67%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d6, ppm); 2.39 (2H, p), 3.46 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.78 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.56 (1H, m), 7.61 (1H, d) , 7.65 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 439 [M+1]
실시예 25. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-3-페닐프로판아미드(25)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-페닐프로파노일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 21%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$, ppm); 2.50 (2H, m), 2.76 (2H, t), 3.04 (2H, t), 3.40 (2H, t), 3.76 (2H, t), 7.16 (1H, m), 7.26 (4H, d), 7.40 (2H, m), 7.53 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 385 [M+1]
실시예 26. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(4-이소프로필페닐)아세트아미드(26)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-이소프로필페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 32%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$, ppm); 1.20 (6H, d), 2.44 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.41 (2H, t), 3.72 (4H, m), 7.17 (2H, d), 7.30 (3H, m), 7.38 (1H, dd), 7.64 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 413 [M+1]
실시예 27. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(3-메틸페닐)아세트아미드(27)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-메틸페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 67%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$ + DMSO-d_6, ppm); 2.30 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.67 (4H, m), 7.20 (3H, m), 7.36 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.58 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 4385 [M+1]
실시예 28. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(4-메틸페닐)아세트아미드(28)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-메틸페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 69%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$ + DMSO-d_6, ppm); 2.26 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.67 (4H, m), 7.10 (1H, d), 7.17 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.57 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 385 [M+1]
실시예 29. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸술포닐)페닐]아세트아미드(29)의 합성
상기 실시예 1 에서 얻은 화합물 100 mg (0.26mmol)을 테트라히드로 퓨란에 녹인 후 4-메틸티오페닐아세틸 클로라이드 100 mg (0.50 mmole) 을 가하고 2시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거한 후, 에틸아세테이트를 가하고 유기층을 물로 씻어 주었다. 에틸아세테이트를 감압 증류로 제거하여 얻은 화합물을 디클로로메탄에 녹인 후, m-클로로퍼벤조익산 60 (0.36)을 가하고 상온에서 2시간 동안 교반 하였다. 10% 소듐티오설페이트를 가하고 1시간 동안 교반 시킨 다음 유기층을 분리 하고 물로 씻어 주었다. 디클로로메탄을 제거 하여 얻은 화합물을 테트라히드로 퓨란 10ml와 2N 수산화나트륨 수용액 3ml를 가하고 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음 물로 3번 씻어 주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 메탄올과 디클로로메탄 5:95 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 60mg 을 51%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); 2.39 (2H, p), 3.21 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.89 (2H, s), 7.34 (2H, dd), 7.46 (2H, d), 7.57 (2H, m), 7.65 (2H, d), 7.91 (2H, d)
API MS(m/e) = 449 [M+1]
실시예 30. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(4-메틸-1-피페라지닐)아세트아미드(30)의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신 2-브로모아세틸 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시한 후, 디메틸포름아미드를 가하고 녹이고 무수 탄산칼륨과 4-메틸피페라진을 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 메탄올과 디클로로메탄 5:95 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 21%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.48 (5H, m), 2.82 (8H, br s), 3.34 (2H, s), 3.42 (2H, t), 3.80 (2H, t), 7.46 (2H, m), 7.72 (1H, s)
API MS(m/e) = 393 [M+1]

실시예 31. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(4-몰포리닐)아세트아미드(31)의 합성

4-메틸피페라진 대신 몰포린을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 30과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 31%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); 2.48 (2H, m), 2.64 (4H, br s), 3.41 (2H, t), 3.77 (8H, m), 7.45 (2H, m), 7.71 (1H, s)

API MS(m/e) = 380 [M+1]

실시예 32. *N*-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1*H*-인다졸-3-일]-2-(1-피페리디닐)아세트아미드(32)의 합성

4-메틸피페라진 대신 피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 30과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 33%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD + $CDCl_3$, ppm); 1.45 (2H, br s), 1.68 (4H, m), 2.52 (2H, m), 2.61 (4H, br s), 3.20 (2H, s), 3.41 (2H, t), 3.81 (2H, t), 7.45 (2H, m), 7.77 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 378 [M+1]

실시예 33. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-피리디닐)페닐]아세트아미드(33)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 150 mg (0.373mmol)을 10ml 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-피리디닐페닐아세틸 클로라이드 100 mg (0.373 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 에틸 아세테이트와 물에서 고체화 하여 표제 화합물 16mg을 10%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.38 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.81 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.46 (2H, d), 7.56 (3H, m), 7.72 (2H, d), 7.80 (2H, d), 8.63 (3H, d), 10.69 (1H, s)

API MS(m/e) = 448 [M+1]

실시예 34. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-피페리디닐)페닐]아세트아미드(34)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 130 mg (0.337mmol)을 10ml 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-니트로페닐아세틸 클로라이드 109 mg (0.502 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 30mg을 20%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.55 (2H, m), 1.69 (4H, m), 2.51 (2H, m), 3.09 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.70 (2H, s), 3.78 (2H, t), 6.95 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s)

API MS(m/e) = 454 [M+1]

실시예 35. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸- 3-일]-2-[4-(4-몰포리닐)페닐]아세트아미드(35)의 합성

35-1) 에틸 2-[4-(4-몰포리닐)페닐]-2-옥소아세테이트의 합성

4-페닐몰포린 0.25 (1.53 mmole)을 20ml의 디클로로메탄에 녹인 후, 디에틸 옥살릴클로라이드 0.19ml (1.68 mmole)을 -10°C에서 가하였다. 티타늄클로라이드(1.0M 디크로로메탄 용액) 3.4 ml (3.37 mmole)을 서서히 적가 한 다음, -10°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물에 가한 다음 디에틸 에테르로 3 번 용출하였다. 헥산과 에틸 아세테이트 2:1 혼합액을 이용한 칼럼크로마토그래피로 정제하여 표재화합물 0.15을 38%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ ppm); δ 1.40 (3H, t), 3.37 (4H, t), 3.84 (4H, t), 4.41 (2H, q), 6.85 (2H, d), 7.92 (2H, d)

35-2) 에틸 2-[4-(4-몰포리닐)페닐]아세테이트의 합성

상기 실시예 35-1)에서 얻은 화합물 0.5 g (1.901mmol)을 디옥산/물 10ml/0.5ml 의 혼합액에 가하고, 소듐하이포포스파이트 수화물 1.007 g (9.505mmol)와 활성탄소에 흡착된 팔라디움(10%) 0.05g을 가하고 5 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 이 용액을 실온으로 식힌 후, 다시 소듐하이포포스파이트 수화물 1.007 g (9.505mmol)와 활성탄소에 흡착된 팔라디움(10%) 0.05g을 가하고 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 시라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거한 다음, 용매를 감압증류로 제거하였다. 헥산과 에틸 아세테이트 2:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.37g을 78%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.25 (3H, t), 3.14 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.85 (4H, m), 4.14 (2H, m), 6.88 (2H, d), 7.18 (2H, d)

35-3) 2-[4-(4-몰포리닐)페닐]아세틸 클로라이드의 합성

상기 실시예 35-2)에서 얻은 화합물 0.35g(1.41 mmol)을 테트라히이드로퓨란 12ml에 녹인 후, 수산화리튬 0.18g (4.23 mmole)을 물 4ml 에 녹인 것을 가하고 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류로 제거한 후, 다시 디크로로메탄 15ml 에 녹이고 티오닐클로라이드를 5 당량이상 가하여 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 감압증류로 용매를 제거하여 표제 화합물 0.44g을 얻었다. 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

35-4) N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐)페닐]아세트아미드의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 0.2g (0.518mmol)을 40ml 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-몰포리닐페닐아세틸 클로라이드 0.316 g (1.2 mmole)을 가하고 7 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 디클로로메탄과 메탄올 19:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 10mg을 4%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.47 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.34 (2H, t), 3.67 (2H, s), 3.75 (2H, t), 3.81 (4H, 4H), 6.87 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.67 (1H, s)

API MS(m/e) = 456 [M+1]

실시예 36. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(3-티에닐)페닐]아세트아미드(36)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 106mg(0.28 mmol)을 10ml 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-(3-티에닐)페닐아세틸 클로라이드 97 mg (0.41 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 1N 수산화나트륨 수용액 5mL를 가하고 2 시간동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거한 후 메틸알콜에서 고체화하여 표제 화합물 51mg을 41%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.37 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.74 (2H, s), 7.35 (1H, d) 7.43 (2H, d), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.70 (2H, d), 7.85 (1H, s), 10.63 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 453 [M+1]

실시예 37. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐술포닐)페닐]아세트아미드(38)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 81 mg (0.21 mmol)을 10mL 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-(4-몰포리닐술포닐)페닐아세틸 클로라이드 91 mg (0.32 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 1N 수산화나트륨 수용액 5mL를 가하고 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거한 후 디에틸 에테르에서 고체화하여 표제 화합물 69mg을 63%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2,39 (2H, m), 2,87 (4H, br), 3.45 (2H, t), 3.62 (4H, br), 3.68 (2H, t), 3.90 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.47(1H, d), 7.56 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.73 (2H, d), 10.73 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 520 [M+1]

실시예 38. N-[5-(1,1-디옥소-λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드(37)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-메톡시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 60mg을 58%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 OD, ppm); δ 2.39 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.68 (4H, m), 3.74 (3H, s), 6.91 (2H, d), 7.31 (3H, m), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, s)

API MS(m/e) = 401 [M+1]

실시예 39. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-퓨릴)페닐]아세트아미드(39)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 24mg (0.06 mmol)을 10mL 테트라히드로 퓨란에 가한후 4-(2-퓨릴)페닐아세틸 클로라이드 21 mg (0.09 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 1N 수산화나트륨 수용액 5mL를 가하고 2 시간동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거한 후 디클로로메탄에서 고체화하여 표제 화합물 13mg을 48%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2,38 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.69 (2H, t), 3.75 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.73 (1H, s), 10.63 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 437 [M+1]

실시예 40. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸- 3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드(40)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 69mg (0.178 mmol)을 10mL 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐아세틸 클로라이드 112 mg (0.355 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 1N 수산화나트륨 수용액 5mL를 가하고 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 디클로로메탄과 메틸알콜 9:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 12mg을 13%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, br), 2.51 (2H, m), 3.08 (4H, br), 3.39 (2H, t), 3.47 (2H, s), 3.79 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.80 (2H, d), 7.90 (1H, s), 8.43 (2H, d), 8.72 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 533 [M+1]

실시예 41. 2-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(41)의 합성

41-1) 벤질 3[(2-브로모아세틸)아미노]-5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 0.5g (1.404mmol)을 25ml 테트라히드로 퓨 란에 가한 후 브로모아세틸 브로마이드 0.147ml (1.2eq)을 가하고 1 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 에틸아세테이트와 헥산 4:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.47g을 66%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.53 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.04 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.34 (3H, m), 7.45 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 8.00 (1H, s).

41-2) 2-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성

벤즈이미다졸 20 mg (0.169mmol)을 10ml DMF 에 녹인 후 NaH 20mg (0.5mmol)을 가하고 5 분이 지난 후, 상기 실시예 41-1에서 얻은 화합물 70 mg (0.38 mmole)을 가하고 1 시간 동안 실온에서 교반 시켰다. 용매를 감압증류로 제거 한 후, 에틸 아세테이트와 물에서 고체화 시켜 표제 화합물 20mg을 35%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 OD, ppm); δ 2.36 (2H, m), 3.44 (2H, t), 5.29 (2H, s), 7.25 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.59 (2H, m), 7.70 (1H, d), 8.28 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 411 [M+1]

실시예 42. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시페닐)아세트아미드(42)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 4-에톡시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 22mg을 41%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 OD, ppm); δ 1.32 (3H, t), 2.40 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.67 (4H, m), 4.01 (2H, m), 6.90 (2H, d), 7.30 (3H, m), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, s), 10.53 (1H, s)
API MS(m/e) = 413 [M+1]

실시예 43. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐메틸)페닐]아세트아미드(43)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 1 g (2.591mmol)을 80ml 테트라히드로 퓨란에 녹인 후, 4-(브로모메틸)페닐아세틸 브로마이드 0.8g (1.2eq)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후, 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 0.9g을 58%의 수율로 얻었다
상기 화합물 0.1g (0.168mmol)을 DMF 15ml 에 녹인 후 몰포린 0.03ml (2.0eq)과 무수탄산칼륨 50mg (2.0eq)를 넣고 60℃로 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후, 디클로로메탄과 메탄올 19:1 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 55mg을 65%의 수율로 얻었다

^{1}H NMR (DMSO-d_6 OD, ppm); δ 2.34 (4H, br s), 2.39(2H, m), 3.46 (4H, m), 3.57 (4H, m), 3.73 (4H, m) 7.27 (2H, d), 7.34 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.57 (1H, s)
API MS(m/e) = 456 [M+1]

실시예 44. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]페닐}아세트아미드(44)의 합성

몰포린 대신에 4-메틸피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 43 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 44mg을 54%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.99 (3H, s), 2.24 (8H, m), 3.04 (2H, m), 3.11 (2H, t), 3.22 (2H, s), 3.51 (4H, m), 7.01 (2H, d), 7.11 (4H, m), 7.40 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 482 [M+1]

실시예 45. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-니트로페닐)아세트아미드(45)의 합성

상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 386 mg (1.0 mmol)을 10mL 테트라히드로 퓨란에 가한 후 4-니트로페닐아세틸 클로라이드 299 mg (1.5 mmole)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 상온으로 식힌 후 1N 수산화나트륨 수용액 5mL를 가하고 2 시간동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거한 후 메틸알콜에서 고체화하여 표제 화합물 151mg을 36%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.39 (2H, m), 3.54 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.93 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.22 (2H, d), 10.72 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 416 [M+1]

실시예 46. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1H-이미다졸-1-일메틸)페닐]아세트아미드(46)의 합성

몰포린 대신의 이미다졸을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 43 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 50mg을 66%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCD_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.28 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.16 (2H, t), 3.53 (4H, m), 6.70 (2H, d), 6.89 (2H, d), 7.12 (2H, m), 7.22 (2H, d) 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, d)
ESI MS(m/e) = 451 [M+1]

실시예 47. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)아세트아미드(47)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-페닐이미다졸을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 10mg을 17%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.25 (2H, m), 3.13 (2H, t), 3.53 (2H, t), 4.71 (2H, s), 7.00 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.19 (3H, m), 7.46 (4H, m)
ESI MS(m/e) = 437 [M+1]

실시예 48. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1-피페라지닐) 아세트아미드(48)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-페닐피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 20mg을 32%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD+DMSO-d_6, ppm); δ 2.42 (2H, m), 2.74 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.72 (4H, m), 6.75 (1H, t), 6.90 (2H, d), 7.17 (2H, m) 7.37 (2H, dd), 7.42 (1H, d), 7.67 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 456 [M+1]

실시예 49. 2-[3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀리닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(49)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀린을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 57mg을 68%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.56 (2H, m), 3.03 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.85 (4H, m), 7.08 (4H, m), 7.45 (2H, m), 7.83 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 426 [M+1]

실시예 50. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드(50)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(4-클로로페닐)피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 20mg을 41%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.55 (2H, m), 2.86 (4H, m), 3.36 (6H, m), 3.44 (2H, t), 3.87 (2H, t) 6.87 (3H, m), 7.19 (1H, t), 7.47 (2H, m), 7.82 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 490 [M+1]

실시예 51. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드(51)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(4-메톡시페닐)피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 25mg을 53%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.56 (2H, m), 3.44 (10H, m), 3.83 (5H, m), 4.16 (2H, s), 6.92 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.85 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 485 [M+1]

실시예 52. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-에톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드(52)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(2-에톡시페닐)피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 15mg을 20%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.48 (3H, t), 2.56 (2H, m), 2.91 (4H, m), 3.22 (4H, m), 3.34 (2H, m), 3.43 (2H, t), 3.85 (2H, t), 4.11 (2H, m), 7.00 (4H, m), 7.45 (2H, m), 7.85 (1H, s)

API MS(m/e) = 499 [M+1]

실시예 53. 2-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(53)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(4-아세틸페닐)피페라진을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 25mg을 51%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.55 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.43 (8H, m), 3.84 (2H, t), 4.06 (3H, s), 6.93 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.90 (2H, m)

API MS(m/e) = 498 [M+1]

실시예 54. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페녹시페닐)아세트아미드(54)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 (4-페녹시페닐)아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 25mg을 30%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.44 (2H, m), 3.39 (2H, t), 3.72 (4H, m), 7.02 (5H, m), 7.34 (6H, m), 7.68 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 463 [M+1]

실시예 55. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-1-페닐씨클로펜탄카르복스아미드(55)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 1-페닐씨클로펜탄카르보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 24mg을 31%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.74 (4H, m), 2.04 (2H, m), 2.49 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.68 (2H, t), 7.20 (5H, m), 7.38 (2H, m), 7.48 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 425 [M+1]

실시예 56. 2-씨클로펜틸-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐아세트아미드(56)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 2-씨클로펜틸-2-페닐아세틸 클로라이 드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 30mg을 38%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.61 (6H, m), 2.11 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.79 (1H, m), 3.45 (4H, m), 3.78 (2H, t), 7.32 (5H, m), 7.54 (2H, m), (1H, s)

ESI MS(m/e) = 439 [M+1]

실시예 57. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ⁶ -이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐부탄아미드(57)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 2-페닐부틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 35mg을 48%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 0.94 (3H, t), 1.84 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.46 (2H, m), 3.34 (2H, t), 3.57 (1H, t), 3.72 (2H, t), 7.23 (5H, m), 7.38 (2H, m), 7.56 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 399 [M+1]

실시예 58. t-부틸 4-(2-{[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아미노}-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-2-일카바메이트(58)의 합성

58-1) t-부틸 4-{2-[(5-니트로-1H-인다졸-3-일)아미노]-2-옥소에틸}-1,3-티아졸-2-일카바메이트의 합성
아미노-N-하이드록시-5-니트로벤젠카르복시미드아미드 2.0g (10.204 mmole)을 120ml의 테트라히드로 퓨란에 녹인 후, 수소화 나트륨 0.82 g (60%, 2.0eq)을 가하고 5분간 상온에서 교반하였다. 에틸 2-{2-[(t-부틸옥시카르보닐)아미노]-1,3-티아졸-4-일}아세테이트 3.5 g (1.2eq)을 가하고 1 시간 동안 교반시킨 후, 20ml 의 디메틸포름아미드를 가하고 4 시간 동안 약하게 가열하면서 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 다음, 에틸아세테이트와 물로 처리하여 고체를 얻었다. 생성된 고체를 여과하여 얻은 후, 물과 디에틸 에테르로 씻어 주어 표제 화합물 1.9g을 42%의 수율로 얻었다.
58-2) t-부틸 4-{2-[(5-아미노-1H-인다졸-3-일)아미노]-2-옥소에틸}-1,3-티아졸-2-일카바메이트의 합성
상기 제조 예 58-1)에서 얻은 화합물 1.9g (4.24 mmole)을 메탄올에 녹인 후, 활성 탄소에 흡착된 팔라디움(10%)을 가하고 수소공기 하에서 2 시간 동안 교반하여 주었다. 셀라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거 함으로써 표제 화합물을 1.7g을 96%의 수율로 얻었다.
58-3) t-부틸 4-{2-[(5-{[(3-클로로프로필)술포닐]아미노}-1H-인다졸-3-일)아미노]-2-옥소에틸}-1,3-티아졸-2-일카바메이트와 합성
상기 제조 예 58-2)에서 얻은 화합물 1.7g (4.07 mmole)을 디클로로메탄 100ml에 녹인 후, 피리딘 1.53ml (5.0eq)와 3-클로로프로판술포닐 클로라이드 0.49 ml (1.0eq)을 가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 다음 에틸 아세테이트와 물에서 고체로 석출하여 0.8g을 37%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.35 (9H, s), 2.07 (2H, m), 3.02 (2H, t), 3.45 (2H, t),3.69 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.20 (2H, m), 7.60 (1H, s)
API MS(m/e) = 529 [M+1]
58-4) t-부틸 4-(2-{[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아미노}-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-2-일카바메이트의 합성
상기 제조 예 58-3)에서 얻은 화합물 0.7g (1.33 mmol)을 디메틸포름아미드 50ml 에 녹인 후 소듐하이드라이드 0.16g (3.0eq)를 넣고 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 헥산과 에틸 아세테이트 1:4 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 0.1g을 15%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 1.53 (9H, s), 2.49 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.80 (4H, m), 6.90 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.67 (1H, s)
API MS(m/e) = 493 [M+1]

실시예 59. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]페닐}아세트아미드(59)의 합성

59-1) 2-(2-에톡시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트의 합성
2-(2-에톡시에톡시)에탄올 432mg(3.22mmol)을 디클로로메탄 40ml에 녹인 후, 트리에틸아민 0.6ml(4.19mmol)과 톨루엔설포닐 클로라이드 614mg(3.22mmol)을 가하고 15 시간 상온에서 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거시킨 후, 물 40ml를 가하고 에틸 아세테이트 30ml로 용출하였다. 용매를 감압증류로 제거하여 표제 화합물 760mg(2.64mmol, 수율; 82%)을 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.20 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.35 (2H, q), 3.52 (2H, t), 3.57-3.60 (4H, m), 4.08 (2H, t), 7.33 (2H, d), 7.78 (2H, d)
FAB MS(m/e) = 289 [M+1]
59-2) 2-{4-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]페닐}아세트산의 합성
실시예 59-1에서 얻은 화합물 281mg(0.97mmol)과 4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르 162mg(0.971mmol)을 디메틸포름아미드 30ml에 녹인 후, 소듐 하이드라이드(60%) 58mg(1.44mmol)을 넣고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 메탄올 3ml을 가한 다음 용매를 감압증류로 제거하였다. 물 40ml를 가하고 에틸 아세테이트 30ml로 용출한 다음 용매를 감압증류로 제거하였다. 컬럼크로마토그래 피로 분리하여 표제 화합물 64mg (0.239mmol, 수율; 24%)을 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.21 (3H, t), 3.34 (2H, q), 3.51 (2H, t), 3.57-3.61 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.06 (2H, t), 6.86 (2H, d), 7.17 (2H, d)
FAB MS(m/e) = 269 [M+1]
59-3) N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]페닐}아세트아미드의 합성
실시예 59-2에서 얻은 화합물 60mg(0.224mmol)을 디클로로메탄 15ml에 녹인 후, 디메틸포름아미드 0.005ml와 티오닐클로라이드 0.05ml(0.685mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매와 여분의 티오닐클로라이드를 감압증류로 제거하여 얻어진 화합물을 테트라히드로퓨란 15ml에 녹인 후 상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 79mg(0.203mmol)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 2N 수산화나트륨 수용액 1ml(2mmol)을 가하고 상온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축시키고 물 30ml를 가하고 에틸 아세테이트 20ml로 추출하여 다시 농축하고 관크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물 37mg(0.074mmol, 수율; 36%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.20 (3H, t), 2.51 (2H, t), 3.32 (2H, q), 3.52 (2H, t), 3.62-3.87 (10H, m), 4.15 (2H, t), 6.90 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7,82 (1H, s), 9.80 (1H, s)
FAB MS(m/e) = 503 [M+1]

실시예 60. 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(60)의 합성

상기 제조 예 58에서 얻은 화합물 0.1g (0.203 mmol)을 디클로로메탄 15ml에 녹인 후 트리플루오로아세트산 6ml을 가하여 실온에서 1 시간 40분 동안 교반한 후 용매를 감압증류로 제거하여 40mg 50%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 2.50 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.70 (2H, s), 3.80 (2H, t), 6.45 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.70 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 393 [M+1]

실시예 61. 2-[4-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-1-일]-N-[5-(1,1-디옥소1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(61)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(4-브로모페닐)이미다졸을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 10mg을 10%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 2.47 (2H, m), 3.39 (2H, t), 3.77 (2H, t), 5.05 (2H, s), 7.43 (2H, s), 7.46 (2H, d), 7.52 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.75 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 515 [M+1]

실시예 62. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-나프틸)-1H-이미다졸-1-일]아세트아미드(62)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-(2-나프틸)이미다졸을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 20mg을 21%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD, ppm); δ 2.42 (2H, m), 3.34 (2H, t), 3.72 (2H, t), 4.96 (2H, s), 7.38 (4H, m), 7.51 (1H, m), 7.77 (6H, m), 8.16 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 487 [M+1]

실시예 63. 2-(4-[1,1'-비페닐]-4-일-1H-이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(63)의 합성

벤즈이미다졸 대신에 4-([1,1'-비페닐]-4-일)이미다졸을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 41 과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 15mg을 10%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD, ppm); δ 2.48 (2H, m), 3.36 (2H, t), 3.76 (2H, t), 4.95 (2H, s), 7.29 (1H, m), 7.39(3H, m), 7.45 (1H, d), 7.59 (5H, m), 7.70 (2H, d), 7.77 (2H, d)
ESI MS(m/e) = 513 [M+1]

실시예 64. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[2-(에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]아세트아미드(64)의 합성

실시예 65. 2-[2-(디에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(65)의 합성

상기 실시예 60에서 얻은 화합물 36mg (0.092 mmol)을 디메틸포름아미드 15ml에 녹인 후 아세트알데하이드 0.016 ml (3.0 eq)와 소듐트리아세톡시보로하이드라이드 40mg을 넣고 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 후 디클로로메탄 : 메탄올 19:1 의 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 실시예 64 의 화합물 2mg을 5%의 수율 그리고 실시예 65 의 화합물 3mg을 7%의 수율로 얻었다.
실시예 64. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[2-(에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]아세트아미드
^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD, ppm); δ 1.25 (3H, t), 2.52 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.40 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.81 (2H, t), 6.36 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.73 (1H, s)
API MS(m/e) = 421 [M+1]
실시예 65. 2-[2-(디에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD, ppm); δ 1.24 (6H, m), 2.53 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.40 (2H, t) 3.40 (2H, m), 3.81 (2H, t), 4.39 (2H, s), 6.38 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, d)
ESI MS(m/e) = 449 [M+1]

실시예 66. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-{2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에톡시}페닐)아세트아미드(66)의 합성

2-(2-에톡시에톡시)에탄올 대신 2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에탄올을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 59와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 68mg(0.128mmmol)을 34%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.51 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.32-3.81 (16H, m), 4.15 (2H, t), 6.91 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.53 (1H, s), 10.50 (1H, s)
FAB MS(m/e) = 533 [M+1]

실시예 67. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시-3-니트로페닐)아세트아미드(67)의 합성

67-1) 4-에톡시-3-니트로페닐아세트산의 합성

4-에톡시페닐아세트산 1.08 g (6.0 mmol)을 아세틱언하이드라이드 12mL 에 녹인 후 니트로화구리(II) 1.45 g (6.0 mmol)을 가하고 1 시간동안 0°C에서 교반하였다. 생성물을 에틸아세테이트로 용출한 다음, 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 디클로로메탄과 메틸알콜 95:5 혼합용액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.30g을 94%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.44 (3H, t), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, q), 7.02 (1H, d), 7.41 (1H, d) 7.73 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 224 [M+1]

67-2) 4-에톡시-3-니트로페닐아세틸 클로라이드의 합성

상기 실시예 67-1에서 얻은 화합물 153 mg (0.68 mmol)을 디콜로로메탄에 녹인 후 티오닐클로라이드 0.15 mL (2.04 mmol)을 가하여 2 시간동안 교반하였다. 용매를 감압증류하여 표제화합물을 정략적으로 얻었다.

67-3) N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시-3-니트로페닐)아세트아미드의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 상기 실시예 67-2에서 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 190mg을 79%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.34 (3H, t), 2.39 (2H, m), 2.04 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.78 (2H, s), 4.21 (2H, q), 7.34 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d), 7.87 (1H, s), 10.65 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 460 [M+1]

실시예 68. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(2-메틸페닐)아세트아미드(68)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 (2-메틸페닐)아세틸 클로라이드를 사 용한 것을 제외하고는 상기 실기 예 2 와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 32mg을 64%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.23 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.77 (2H, s), 7.17 (3H, m), 7.31 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.58 (1H, s), 10.58 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 385 [M+1]

실시예 69. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(에틸아미노)페닐]아세트아미드(69)의 합성

상기 실시예 21에서 얻은 화합물 30 mg (0.78 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 5mL에 녹인 후, 아세트알데히드 10 mg (0.234 mmol)과 트리아세톡시보로하이드라이드 50mg (0.234 mmol), 빙초산 14 mg (0.234 mmol)을 차례로 가한 후 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류하여 제거한 후, 1N NaOH 수용액으로 염기화하여 에틸 아세테이트로 용출한 후 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 10mg을 31%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.18 (3H, t), 2.39 (2H, m), 3.04 (2H, q), 3.61 (2H, t), 3.64 (2H, s), 6.47 (1H, d), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.25 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.58 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 414 [M+1]

실시예 70. 2-[3-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(70)의 합성

상기 실시예 69 반응에서 에틸 아세테이트로 용출된 화합물을 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3mg을 9%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.15 (6H, t), 2.48 (2H, m), 3.35 (6H, m), 3.74 (2H, s), 3.76 (2H, t), 6.62 (3H, m), 7.21 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.07 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 442 [M+1]

실시예 71. 2-(3,5-디메톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(71)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3,5-디메톡시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 50mg을 89%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 2.40 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.64 (2H, s), 3.68 (2H, t), 3.74 (6H, s), 5.75 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.55 (1H, s), 10.57 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 431 [M+1]

실시예 72. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(에틸아미노)페닐]아세트아미드(72)의 합성

상기 실시예 21에서 얻은 화합물 15 mg (0.039 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 5 mL에 녹인 후, 아세트알데히드 5 mg (0.117 mmol)과 트리아세톡시보로하이드라이드 25 mg (0.117 mmol), 빙초산 7 mg (0.117 mmol)을 차례로 가한 후 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 후 1N NaOH 수용액으로 염기화하여 에틸 아세테이트로 용출한 후 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5mg을 31%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.14 (3H, t), 2.39 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.52 (2H, s), 3.67 (2H, t), 5.39 (1H, s), 6.52 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, s), 10.44 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 414 [M+1]

실시예 73. 2-[4-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(73)의 합성

상기 실시예 72 반응에서 용출된 화합물을 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1 mg을 6%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 1.11 (6H, t), 2.58 (2H, m), 3.31 (4H, q), 3.35 (2H, t), 3.65 (2H, s), 3.79 (2H, t), 6.65 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.75 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 442 [M+1]

실시예 74. 2-(3-클로로-4-에톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(74)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-클로로-4-에톡시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 47mg을 81%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.35 (3H, t), 2.40 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.67 (2H, s), 3.68 (2H, t), 4.10 (2H, q), 7.11 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.55 (1H, s), 10.59 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 449 [M+1]

실시예 75. 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(75)의 합성

75-1) 벤질 2-히드록시에틸카바메이트의 합성

2-아미노에탄올 944mg(15.46mmol)을 디클로로메탄 50ml에 녹인 후 벤질클로로포메이트 1.8ml(12.88mmol)과 트리에틸아민 2.7ml(19.32mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축하고 물 50ml를 가하여 흰색의 고체를 얻었다. 여과하고 건조하여 표제 화합물 1.94g(9.93mmol, 수율;77%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 3.34 (2H, t), 3.71 (2H, t), 5.10 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m)

FAB MS(m/e) = 196 [M+1]

75-2) 메틸 2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세테이트의 합성

실시예 75-1에서 얻은 화합물 950mg(4.87mmol)과 4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르 809mg(4.87mmol)을 테트라히드로퓨란 70ml에 녹인 후, 디에틸아조디카복실레이트 0.84ml(5.35mmol)과 트리페닐포스핀 1.4g(5.35mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축시키고 디에틸에테르 40ml를 가하고 30 분 동안 교반 후 여과하였다. 여과액을 컬럼크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 1.28g(3.73mmol, 수율;77%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 3.54 (3H, s), 3.59 (2H, t), 3.67 (2H, s), 4.01 (2H, t), 5.10 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.35-7.39 (5H, m)

FAB MS(m/e) = 344 [M+1]

75-3) 2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세트산의 합성

실시예 75-2에서 얻은 화합물 1.27g(3.70mmol)을 테트라히드로퓨란 30ml, 메탄올 10ml 그리고 물 10ml 에 녹인 후, 리튬 히드록사이드 233mg(5.55mmol)을 가하고 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축하고 물 70ml를 가한 다음 1N 염산 수용액으로 pH 3 까지 산성화시켜 흰색의 고체를 석출시켰다. 이 고체를 여과하고 물로 씻은 후 건조하여 표제 화합물 730mg(2.22mmol, 수율:60%)을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 3.60 (2H, t), 3.71 (2H, s), 4.05 (2H, t), 5.10 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.35-7.39 (5H, m)

FAB MS(m/e) = 330 [M+1]

75-4) 벤질 3-({2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세틸}아 미노)-5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트의 합성

실시예 75-3에서 얻은 화합물 127mg(0.386mmol)을 디클로로메탄 20ml에 녹인 후, 디메틸포름아미드 0.001ml와 티오닐클로라이드 0.05ml(0.685mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축시키고 테트라히드로퓨란 20ml를 가하여 녹인 후, 상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 99mg(0.257mmol)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 반응완결 후 농축시키고 물 30ml를 가하고 에틸 아세테이트 20ml로 추출하여 다시 농축하고 컬럼크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물 170mg(0.243mmol, 수율;95%)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 2.53 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.71 (2H, s), 3.83 (2H, t), 4.05 (2H, t) 5.11 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.31-7.40 (10H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.11 (1H, s)

FAB MS(m/e) = 698 [M+1]

75-5) 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성

실시예 75-4에서 얻은 화합물 82mg(0.118mmol)을 메탄올 20ml와 디클로로메탄 10ml에 녹인 후 활성 탄소에 흡착된 팔라디움(10%)을 소량가하고 수소 공기하에 서 2 시간 동안 교반 하였다. 반응완결 후 여과하고 농축하여 표제 화합물 32mg(0.075mmol, 수율;63%)을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 2.50 (2H, t), 3.30 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.43 (2H, t), 3.78 (2H, s), 4.05 (2H, t), 6.95 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.40-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, d)

FAB MS(m/e) = 430 [M+1]

실시예 76. 2-[2-(아세틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(76)의 합성

상기 실시예 60에서 얻은 화합물 40mg(0.102mmol)을 5ml의 디메틸포름아미드에 녹인 후, 아세트산 0.01ml(1.5eq), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산염 33mg(1.7eq), 히드록시벤조트리아졸 32mg(2.3eq)을 넣

고 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 디클로로메탄 : 메탄올 93:7 의 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5mg을 11%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.53 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.67 (2H, s), 3.83 (2H, t), 6.35 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.32 (1H, d)

ESI MS(m/e) = 435 [M+1]

실시예 77. 2-(2-{[4-(벤질옥시)벤질]아미노}-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(77)의 합성

77-1) 2-[2-({[4-(벤질옥시)페닐]메틸리덴}아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성

상기 실시예 60에서 얻은 화합물 50mg (0.128mmol)을 8ml의 디메틸포름아미드에 녹인 후 4-벤질옥시벤즈알데히드 81mg (3.0eq), 소듐트리아세톡시보로하이드라이드 0.1g (4eq), 초산 0.4ml (5eq)를 넣고 12 시간 동안 교반 하였다. 용매를 감압증류로 제거 한 후 디클로로메탄 : 메탄올 93:7의 혼합액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 20mg을 26%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.16 (2H, m), 3.03 (2H, t), 3.49 (2H, t), 3.64 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.91 (1H, s), 7.11 (6H, m), 7.40 (1H, s), 7.64 (1H, d), 8.59 (1H, s)

API MS(m/e) = 587 [M+1]

77-2) 2-(2-{[4-(벤질옥시)벤질]아미노}-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성

상기 실시예 77-1)의 화합물 20mg (0.034mmol)을 20ml의 메탄올에 녹인 후 소듐보로하이드라이드 60mg을 넣고 3 시간 30분 동안 교반 하였다. 용매를 감압증류로 제거하여 정량적으로 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ + CD_3OD, ppm); δ 2.45 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.68 (2H, s), 3.75 (2H, t), 4.08 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.83 (2H, d), 7.25 (3H, m), 7.32 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.66 (1H, s)

API MS(m/e) = 589 [M+1]

실시예 78. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-에톡시페닐)아세트아미드(78)의 합성

3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 3-에톡시페닐아세틸 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 40mg을 48%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.32 (3H, t), 2.40 (2H, m), 3.46 (2H, t), 3.68 (4H, m), 4.03(2H, q), 6.81 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.55 (1H, s), 10.59 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 415 [M+1]

실시예 79. N-[5-(1,1-디옥소-1λ^6-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-에톡시-3-(4-몰포리닐술포닐)페닐]아세트아미드(79)의 합성

79-1) 에틸 2-[3-(클로로술포닐)-4-에톡시페닐]아세테이트의 합성

클로로술푸릭산 0.2 mL (3.0 mmol)에 에틸 2-(4-에톡시페닐)아세테이트 208mg (1.0mmol)을 0°C에서 조금씩 가한 다음, 상온으로 올려서 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 얼음물에 넣은 후 생성된 화합물을 에틸 아세테이트로 용출한 후 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류로 제거하여 표제 화합물 110mg을 34%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.26 (3H, t), 1.53 (3H, t), 3.60 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.27 (2H, q), 7.05 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.84 (1H, s)

79-2) 에틸 2-[4-에톡시-3-(4-몰폴리닐술포닐)페닐]아세테이트의 합성

상기 실시예 79-1에서 얻은 화합물 107 mg (0.35 mmol)을 디클로메탄에 녹인 후, 몰폴린 61mg(0.7mmol)과 트리에틸아민 71mg(0.7mmol)을 가하여 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 후, 에틸 아세테이트로 용출하여 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류하여 제거한 후 헥산과 에틸 아세테이트 1:1 혼합용 액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 106mg을 85%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.24 (3H, t), 1.46 (3H, t), 3.24 (4H, t), 3.57 (2H, s), 3.71 (4H, t), 4.14 (4H, q), 6.95 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.77 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 358 [M+1]

79-3) 에틸 2-[4-에톡시-3-(4-몰폴리닐술포닐)페닐]아세트산의 합성

상기 실시예 79-2에서 얻은 화합물 103mg (0.288 mmol)을 테트라히드로 퓨란 3mL / 메틸알콜 1 mL / 물 1 mL 에 녹인 후 리튬히드록사이드 35mg (0.864 mmol)을 가하여 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류하여 제거한 후 1 N HCl 수용액을 가하여 pH를 3 으로 한 다음, 에틸아세테이트로 용출하였다. 물로 3 번 씻어준 후 용매를 감압증류하여 표제 화합물 94 mg을 99%의 수율로 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 1.45 (3H, t), 3.24 (4H, t), 3.61 (2H, s), 3.70 (4H, t), 4.14 (2H, q), 6.96 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.76 (1H, s)

ESI MS(m/e) = 330 [M+1]

79-4) 에틸 2-[4-에톡시-3-(4-몰폴리닐술포닐)페닐]아세틸 클로라이드의 합성

상기 예 79-3에서 얻은 화합물 94mg (0.28mmol)을 디클로로메탄에 녹인 후 티오닐클로라이드 100 mg (0.84 mmol)을 가하여 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압증류하여 표제화합물을 정략적으로 얻었다.

79-5) N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-에톡시-3-(4-몰포리닐술포닐)페닐]아세트아미드의 합성
3-클로로페닐아세틸 클로라이드 대신에 상기 실시예 97-4를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물 80mg을 70%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.36 (3H, t), 2.39 (2H, m), 3.09 (4H, t), 3.46 (2H, t), 3.59 (4H, t), 3.68 (2H, t), 3.74 (2H, s), 4.16 (2H, q), 7.24 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.79 (1H, s), 10.66 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 564 [M+1]

실시예 80. 2-[3-(아미노술포닐)-4-에톡시페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드(80)의 합성

80-1) 5-(2-{[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아미노}-2-옥소에틸)-2-에톡시벤젠술포닐 클로라이드의 합성
클로로술푸릭산 0.2 mL를 0℃로 냉각한 후 상기 실시예 42에서 얻은 화합물 20mg (0.048 mmol)을 조금씩 가한 다음 10 분 동안 교반하였다. 반응용액을 얼음물에 넣은 후 생성된 화합물을 에틸 아세테이트로 용출한 다음 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류하여 제거한 후 에틸 아세테이트를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 3mg을 12%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.30 (3H, t), 2.39 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.72 (2H, s), 4.02 (2H, q), 6.93 (2H, d), 7.28 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.76 (1H, s), 10.61 (1H, s)
80-2) 2-[3-(아미노술포닐)-4-에톡시페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성
상기 실시예 80-1에서 얻은 화합물 10mg(0.019mmol)을 아세토나이트릴 5mL 에 녹인 후 암모니아수 0.1 mL를 가하여 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 화합물을 에틸 아세테이트로 용출한 후 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류하여 제거한 후 디에틸에테르에서 고체화하여 표제화합물 5mg을 56%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm); δ 1.37 (3H, t), 2.39 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.72 (2H, s), 4.20 (2H, q), 6.90 (2H, s), 7.19 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 10.67 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 494 [M+1]

실시예 81. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-에톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드(81)의 합성

상기 실시예 80-1에서 얻은 화합물 7 mg(0.014 mmol)을 디클로로메탄 5mL 에 녹인 후 N-메틸피페라진 0.1 mL를 가하여 15 시간 동안 교반하였다. 생성된 화합물을 에틸아세테이트로 용출한 후 물로 3 번 씻어주었다. 용매를 감압증류하여 제거한 후 디클로로메탄과 메틸알콜 9:1 혼합용액을 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 2 mg을 25%의 수율로 얻었다.
^{1}H NMR (CDCl$_3$, ppm); δ 1.42 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.44 (4H, br), 2.49 (2H, m), 3.28 (4H, br), 3.39 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.74 (2H, t), 4.05 (2H, q), 6.90 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.66 (1H, s)
ESI MS(m/e) = 577 [M+1]

실시예 82. 2-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶- 이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드 (82)의 합성

82-1) 벤질 2-히드록시에틸카바메이트의 합성
2-아미노에탄올 944mg(15.46mmol)을 디클로로메탄 50ml에 녹인 후, 벤질클로로포메이트 1.8ml(12.88mmol)과 트리에틸아민 2.7ml(19.32mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축하고 물 50ml를 가하여 흰색의 고체를 석출 시켰다. 여과하고 건조하여 표제 화합물 1.94g(9.93mmol, 수율;77%)을 얻었다.
^{1}H NMR (CDCl$_3$, ppm); δ 3.34 (2H, t), 3.71 (2H, t), 5.10 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m)
FAB MS(m/e) = 196 [M+1]
82-2) 메틸 2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세테이트의 합성
실시예 82-1에서 얻은 화합물 950mg(4.87mmol)과 4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르 809mg(4.87mmol)을 테트라히드로퓨란 70ml에 녹인 후, 디에틸아조디카복실레이트 0.84ml(5.35mmol)과 트리페닐포스핀 1.4g(5.35mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축시키고, 디에틸에테르 40ml를 가하고 30분 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.28g(3.73mmol, 수율; 77%)을 얻었다.
^{1}H NMR (CDCl$_3$, ppm); δ 3.54 (3H, s), 3.59 (2H, t), 3.67 (2H, s), 4.01 (2H, t), 5.10 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.35-7.39 (5H, m)
FAB MS(m/e) = 344 [M+1]
82-3) 2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세트산의 합성
실시예 82-2에서 얻은 화합물 1.27g(3.70mmol)을 테트라히드로퓨란 30ml, 메탄올 10ml 그리고 물 10ml에 녹인 후, 리튬 히드록사이드 233mg(5.55mmol)을 가하고 상온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축하고, 물 70ml를 가하고 1 노르말 염산 수용액으로 pH 3 까지 산성화하고 흰색의 고체를 석출 시켰다. 이 고체를 여과하고 물로 씻은 다음 건조하여 표제 화합물 730mg(2.22mmol, 수율; 60%)을 얻었다.

^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 3.60 (2H, t), 3.71 (2H, s), 4.05 (2H, t), 5.10 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.35-7.39 (5H, m)
FAB MS(m/e) = 330 [M+1]
82-4) 벤질 3-({2-[4-(2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}에톡시)페닐]아세틸}아미노)-5-(1,1-디옥소-1λ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트의 합성
실시예 82-3에서 얻은 화합물 127mg(0.386mmol)을 디클로로메탄 20ml에 녹인 후, 디메틸포름아미드 0.001ml와 티오닐클로라이드 0.05ml(0.685mmol)을 가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응완결 후 농축시킨 다음 테트라히드로퓨란 20ml를 가하여 녹였다. 상기 제조 예 1에서 얻은 화합물 99mg(0.257mmol)을 가하고 2 시간 동안 환류시키면서 끓였다. 용매를 감압증류로 제거시킨 후, 물 30ml를 가하고 에틸 아세테이트 20ml로 생성물으르 추출하였다. 용매를 감압증류로 제거시킨 후, 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 170mg(0.243mmol, 수율;95%)을 얻었다.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm); δ 2.53 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.71 (2H, s), 3.83 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.11 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.31-7.40 (10H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.11 (1H, s)
FAB MS(m/e) = 698 [M+1]
82-5) 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드의 합성
실시예 82-4에서 얻은 화합물 82mg(0.118mmol)을 메탄올 20ml와 디클로로메탄 10ml에 녹인 후, 활성 탄소에 흡착된 팔라디움(10%)을 소량 가하고 수소 공기하에서 2 시간 동안 교반 하였다. 반응완결 후 여과하고 농축하여 목적 화합물 32mg(0.075mmol, 수율; 63%)을 얻었다.
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm); δ 2.50 (2H, t), 3.30 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.43 (2H, t), 3.78 (2H, s), 4.05 (2H, t), 6.95 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.40-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, d)
FAB MS(m/e) = 430 [M+1]

발명의 효과

실험예. CDK2 와 CDK4 의 억제활성
CDK2 단백질 억제효과의 분석실험은 기타가와(Kitagawa) 방법 (Kitagawa, M. et al.; Oncogene, 9: 2549, 1994)을 따랐으며, CDK4 의 경우는 칼슨(Carlson) 방법을 따랐다 (Carlson, B. A. et al.; Cancer Research 56: 2473, 1996). CDK2는 CDK2 유전자를 발현하는 배큐로바이러스(baculovirus)와 사이클린(cyclin) A유전자를 발현하는 배큐로바이러스를 동시에 감염시킨 곤충세포 추출액 또는 이로부터 정제된 활성효소를 썼다. CDK4 효소도 역시 CDK4 유전자를 발현하는 배큐로바이러스 와 사이클린 D1 유전자를 발현하는 배큐로바이러스를 동시에 감염시킨 곤충세포로부터 얻었다. CDK2의 기질은 histon H1이나 Rb 단백질을 사용하였고, CDK4의 기질은 Rb 단백질을 썼다. 농도별로 희석한 화합물을 넣고 적당량의 CDK2/사이클린 A 또는 CDK4/사이클린 D1과 기질 단백질, 그리고 [gamma-^{32}P labeled] ATP를 넣고 반응한 후 기질을 분리하여 기질에 포함된 방사성활성을 측정하였다.
이상 설명한 방법에 따라 CDK2 와 CDK4 에 대해 측정된 본 발명에 따른 저해 제의 각 효소활성 저해능력을 IC50 값으로 나타내었다. 그 결과는 하기 표 1 에 나타난 바와 같다.

[표 1]

CDK2와 CDK4의 억제 활성

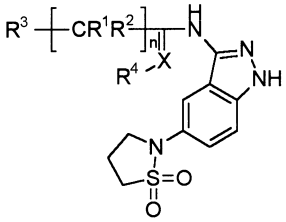
화합물 번호	CDK2 IC50 (μM)	CDK4 IC50 (μM)	화합물 번호	CDK2 IC50 (μM)	CDK4 IC50 (μM)	화합물 번호	CDK2 IC50 (μM)	CDK4 IC50 (μM)
1	<0.05	<10	29	<0.05	<10	57	<100	<1000
2	<0.05	<10	30	<10	<10	58	<0.1	<10
3	<0.1	<10	31	<10	<10	59	<0.1	<10
4	<0.05	<10	32	<10	<10	60	<0.5	<100
5	<0.5	>10	33	<0.05	<10	61	<0.1	<10
6	<0.05	<10	34	<0.05	<10	62	<0.05	<10
7	<0.05	<10	35	<0.1	<10	63	<0.5	<100
8	<0.05	<10	36	<0.05	<10	64	<0.5	<100
9	<0.05	<10	37	<0.1	<10	65	<0.5	<100
10	<0.05	<10	38	<0.1	<10	66	<0.1	<10
11	<0.05	<10	39	<0.05	<10	67	<0.05	<10
12	<0.05	<10	40	<1.0	<100	68	<0.1	<10
13	<10	<100	41	<0.05	<100	69	<0.5	<50
14	<10	<100	42	<0.05	<10	70	<0.5	<50
15	<0.05	<10	43	<0.1	<10	71	<0.05	<10
16	<0.05	<10	44	<0.1	<10	72	<0.05	<10
17	<0.05	<10	45	<0.05	<10	73	<0.05	<10
18	<0.05	<10	46	<1.0	<100	74	<0.1	<50
19	>100	>100	47	<0.05	<10	75	<0.1	<50
20	<0.05	<10	48	<0.5	<10	76	<10	<100
21	<0.05	<10	49	<1.0	<100	77	<10	<100
22	<50	<50	50	<10	<100	78	<0.05	<10
23	<100	>100	51	<10	<100	79	<1.0	<100
24	<0.05	<10	52	<10	<100	80	<1.0	<100
25	<1	<10	53	<10	<100	81	<1.0	<100
26	<0.05	<10	54	<0.1	<10	82	<1.0	<100
27	<0.05	<10	55	<100	<1000			
28	<0.05	<10	56	<100	<1000			

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체:

[화학식 1]



상기식에서,

n 은 0, 1, 2 또는 3 이고,

X 는 산소, 황 또는 질소원자를 나타내며,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 히드록시, 저급알킬, 사이클로알킬을 나타내거나, R^1 및 R^2 가 함께 사이클로알킬을 형성하고,

R^3 는 수소; 저급알킬; 하이드록시, 할로겐, 아미드, 에스테르, 카르복시, 시아노, 아미디닐, -O-R^5, -NR^6 R^7, 페닐, 알킬설파닐, R^8-SO_2-, 저급알킬, R^9 로 치환된 저급알킬, 피리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 티에닐 또는 퓨릴로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 방향족 및 바이사이클릭 방향족; 질소, 산소 또는 황원자가 고리에 포함된 C_{3-7} 사이클로알킬; 저급알킬, 페닐, 할로겐으로 치환된 페닐, 알콕시로 치환된 페닐, 알킬카보닐로 치환된 페닐, 비페닐 또는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 피페라지닐, 이미다졸, 몰포리닐 또는 피페리디닐; 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 벤질아미노, 벤질옥시카보닐아미노 또는 알콕시카보닐아미노로 치환되거나 비치환된 티아졸; 벤조디옥솔; 이소퀴놀린; 인돌릴; 또는 벤즈이미다졸을 나타내며

[여기에서,

R ^{5} 는 페닐, 벤질, 저급알킬, 알콕시알킬, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알콕시알콕시알킬, 아미노알킬 또는 모노- 또는 디-알킬아미노알킬을 나타내고,
R ^{6} 및 R ^{7} 은 서로 동일하거나 상이하며, 수소, 저급알킬, 산소 또는 벤질을 나타내며,
R ^{8} 및 R ^{9} 는 각각 독립적으로 저급알킬, 아미노, 몰포리닐, 피페라지닐, N-알킬피페라지닐 또는 이미다졸을 나타낸다],
R ^{4} 는 X 가 산소 또는 황원자인 경우 존재하지 않고, X 가 질소원자인 경우 하이드록시 또는 알콕시이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,
n 은 1 또는 2 이고,
R ^{3} 는 수소; 저급알킬; 하이드록시, 할로겐, -O-R ^{5}, -NR ^{6}R ^{7}, 페닐, 저급알킬설파닐, R ^{8}-SO $_{2}$-, 저급알킬, R ^{9}로 치환된 저급알킬, 피리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 티에닐 또는 퓨릴로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 벤질; 나프틸; 저급알킬, 페닐, 할로겐으로 치환된 페닐, 저급알콕시로 치환된 페닐, 아세틸로 치환된 페닐, 비페닐 또는 나프틸로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 각각 치환되거나 비치환된 피페라지닐 또는 이미다졸; 몰포리닐; 피페리디닐; 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬아미노, 아세틸아미노, 벤질아미노, 벤질옥시아미노 또는 저급알콕시카보닐아미노로 치환되거나 비치환된 티아졸; 벤조디옥솔; 3,4-디하이드로이소퀴놀린; 또는 벤즈이미다졸을 나타내며,
R ^{5} 는 페닐, 벤질, 저급알킬, 저급알콕시알킬, 저급알콕시저급알콕시알킬, 저급알콕시저급알콕시저급알콕시알킬, 아미노알킬 또는 모노- 또는 디-저급알킬아미노알킬을 나타내는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,
1. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐아 세트아미드
2. 2-(3-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
3. 2-[4-(벤질옥시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
4. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-히드록시페닐)아세트아미드
5. 2-[4-(디벤질아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
6. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸아미노)페닐]아세트아미드
7. 2-(4-아미노페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
8. 2-(4-클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
9. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드
10. 2-[1,1'-비페닐]-4-일-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
11. 2-(3-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
12. 2-(4-브로모페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
13. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐에탄티오아미드
14. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]- N'-히드록시-2-페닐에탄이미드아미드
15. 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
16. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(1-나프틸)아세트아미드
17. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(2-나프틸)아세트아미드
18. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-니트로페닐)아세트아미드
19. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
20. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸설파닐)페닐]아세트아미드
21. 2-(3-아미노페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
22. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]에탄티오아미드
23. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]- N'-히드록시에탄이미드아미드
24. 2-(3,4-디클로로페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
25 . N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-3-페닐프로판아미드
26 . N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-이소프로필페닐)아세트아미드
27. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-메틸페닐)아세트아미드
28 . N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메틸페닐)아세트아미드
29. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(메틸술포닐)페닐]아세트아미드
30 . N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메틸-1-피페라지닐)아세트아미드
31. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-몰포리닐)아세트아미드
32. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(1-피페리디닐)아세트아미드
33. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-피리디닐)페닐]아세트아미드
34. N-[5-(1,1-디옥소-1λ ^{6}-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1-피페리디닐)페닐]아세트아미드

35. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1-몰포리닐)페닐]아세트아미드
36. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(3-티에닐)페닐]아세트아미드
37. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐설포닐)페닐]아세트아미드
38. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드
39. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-퓨릴)페닐]아세트아미드
40. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드
41. 2-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
42. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시페닐)아세트아미드
43. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-몰포리닐메틸)페닐]아세트아미드
44. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]페닐}아세트아미드
45. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-니트로페닐)아세트아미드
46. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(1H-이미다졸-1-일메틸)페닐]아세트아미드
47. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)아세트아미드
48. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페닐-1-피페라지닐) 아세트아미드
49. 2-[3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀리닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
50. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
51. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
52. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-에톡시페닐)-1-피페라지닐]아세트아미드
53. 2-[4-(4-아세틸페닐)-1-피페라지닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
54. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-페녹시페닐)아세트아미드
55. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-1-페닐씨클로펜탄카르복스아미드
56. 2-씨클로펜틸-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐아세트아미드
57. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-페닐부탄아미드
58. t-부틸 4-(2-{[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아미노}-2-옥소에틸)-1,3-티아졸-2-일카바메이트
59. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]페닐}아세트아미드
60. 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
61. 2-[4-(4-브로모페닐)-1H-이미다졸-1-일]-N-[5-(1,1-디옥소1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
62. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(2-나프틸)-1H-이미다졸-1-일]아세트아미드
63. 2-(4-[1,1'-비페닐]-4-일-1H-이미다졸-1-일)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
64. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[2-(에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]아세트아미드
65. 2-[2-(디에틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
66. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-{2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에톡시}페닐)아세트아미드
67. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(4-에톡시-3-니트로페닐)아세트아미드
68. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(2-메틸페닐)아세트아미드
69. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[3-(에틸아미노)페닐]아세트아미드

70. 2-[3-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
71. 2-(3,5-디메톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
72. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-(에틸아미노)페닐]아세트아미드
73. 2-[4-(디에틸아미노)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸- 3-일]아세트아미드
74. 2-(3-클로로-4-에톡시페닐)-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
75. 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
76. 2-[2-(아세틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
77. 2-(2-{[4-(벤질옥시)벤질]아미노}-1,3-티아졸-4-일]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
78. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-(3-에톡시페닐)아세트아미드
79. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-[4-에톡시-3-(4-몰포리닐술포닐)페닐]아세트아미드
80. 2-[3-(아미노술포닐)-4-에톡시페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
81. N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]-2-{4-에톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]페닐}아세트아미드
82. 2-[4-(2-아미노에톡시)페닐]-N-[5-(1,1-디옥소-1λ⁶-이소티아졸리딘-2-일)-1H-인다졸-3-일]아세트아미드
로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체.

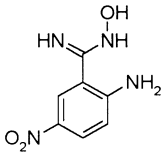
청구항 4.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 활성성분으로 제 1 항에 정의된 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 함유하는 항암제 조성물.

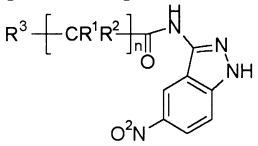
청구항 5.

a) 안트라릴로니트릴과 히드록시아민을 반응시켜 하기 화학식 2의 아미드옥심을 얻는 단계;
b) 아미드옥심을 에스테르와 반응시켜 하기 화학식 3의 3-아미노인다졸을 얻는 단계;
c) 3-아미노인다졸의 1번 위치를 t-부틸카바메이트로 보호하여 하기 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;
d) 화학식 4 의 화합물의 5번 탄소에 있는 니트로기를 환원시켜 하기 화학식 5의 아민을 얻는 단계;
e) 화학식 5의 아민과 설포닐 클로라이드의 반응을 통하여 하기 화학식 6의 설폰아미드를 얻는 단계;
f) 화학식 6 의 화합물로부터 분자내 고리화 반응을 통하여 하기 화학식 7의 디옥소이소티아졸리딘을 합성하는 단계; 및
g) 화학식 7 의 화합물을 탈보호기화 반응 단계를 포함함을 특징으로 하여 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 제조하는 방법:

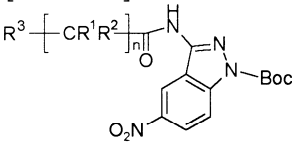
[화학식 2]



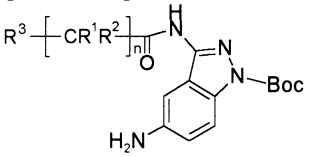
[화학식 3]



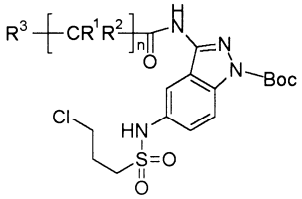
[화학식 4]



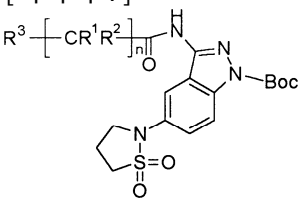
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



상기식에서, R ^{1} , R ^{2} , R ^{3} 및 n 은 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, Boc는 t-부톡시카보닐을 나타낸다.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, 추가로

a) X가 O인 화학식 1의 화합물을 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)과 반응시켜 X가 S인 화학식 1의 화합물을 얻거나;

b) X가 S인 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 8의 아민과 반응시켜 X가 N인 화학식 1의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하여

제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 제조하는 방법:

[화학식 8]

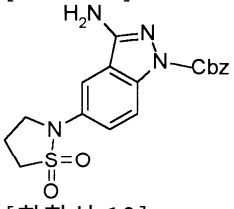
R ^{4} -NH $_{2}$

상기식에서, R ^{4} 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

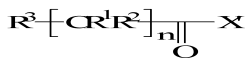
청구항 7.

하기 화학식 9의 인다졸 중간체를 하기 화학식 10의 아실 할라이드와 반응시킴을 특징으로 하여 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 제조하는 방법:

[화학식 9]



[화학식 10]



상기식에서,

R ^{1} , R ^{2} , R ^{3} 및 n 는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

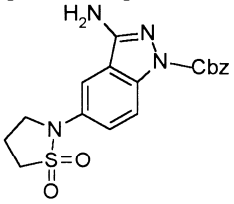
X'은 할로겐을 나타내며,

Cbz는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.

청구항 8.

제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이성체를 제조하기 위한 중간체로서 하기 화학식 9의 화합물:

[화학식 9]



상기식에서, Cbz는 벤질옥시카보닐을 나타낸다.