



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0091607  
(43) 공개일자 2007년09월11일

(51) Int. Cl.

C07D 513/04(2006.01) C07D 409/12(2006.01)  
C07D 413/12(2006.01) A61K 31/4162(2006.01)

- (21) 출원번호 10-2007-7010837
- (22) 출원일자 2007년05월11일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2007년05월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/023009  
국제출원일자 2005년06월27일
- (87) 국제공개번호 WO 2006/044000  
국제공개일자 2006년04월27일
- (30) 우선권주장  
60/618,172 2004년10월12일 미국(US)

(71) 출원인

디코드 제네틱스, 아이엔씨.

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드

(72) 발명자

상, 자스버

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

거니, 마크

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

서종완, 정우성, 최은실

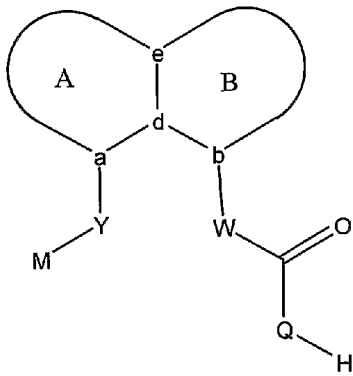
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 폐쇄성 동맥 질환용의 설폰아미드 주변 치환된바이사이클릭 화합물

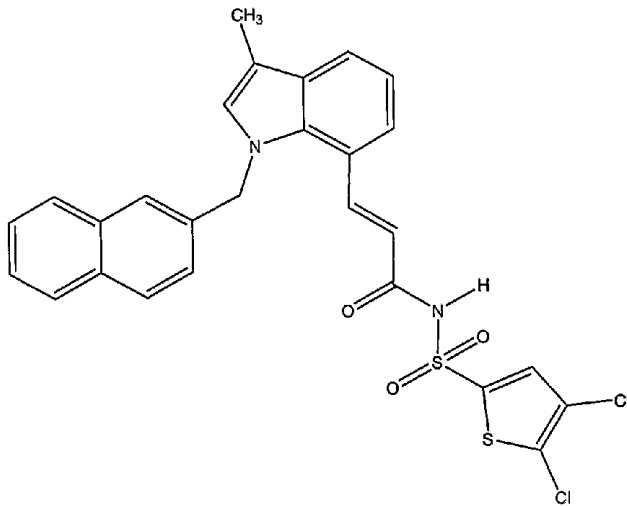
(57) 요약

프로스타글란딘-매개된 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 유용한 아실 설폰아미드, 주변 치환된, 접합된 바이사이클릭 고리 화합물을 개시한다. 상기 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다. 전형적인 예로 하기 화학식 II가 있다:

화학식 I



화학식 II



(72) 발명자

**하테간, 조르제타**

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

**유, 핑**

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

**젬보워, 데이비드**

미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

**조우, 니안**

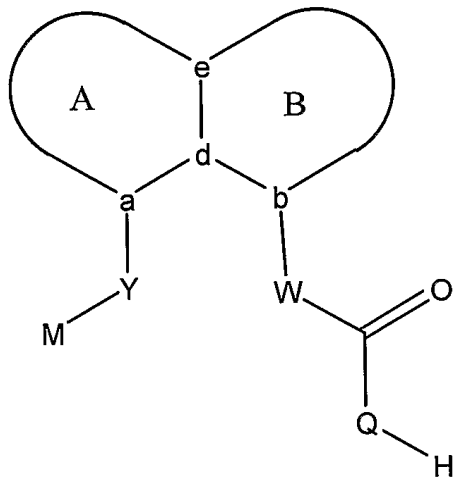
미국, 아이엘 60517, 우드리지, 2501 대비 로드,  
디코드 제네틱스내

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

A 및 B는 한 쌍의 접합된 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타내고, 상기 접합된 A/B 고리 시스템은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리들은 할로겐, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 플루오로저급알킬, -O-저급플루오로알킬, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 알콕시-저급알킬, 하이드록시저급알킬, 옥소, 옥사이드, -CN, 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노알킬, 카복시, 카보알콕시, 오쏘에스터, 아실, 아실알킬, 카복시아미도, 저급알킬설폭사이드, 저급알킬설폰, 아실아미노, 페닐, 벤질, 스피로티아졸리디닐, 페녹시 및 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 0 내지 4 개의 치환체로 추가 치환되고;

a 및 b는 각각 잔기 Y 및 W의 결합 점들을 나타내고, a 및 b는 상기 접합된 A/B 고리 시스템상에서 서로 주변(peri) 관계에 있고;

d 및 e는 상기 접합된 A/B 고리 시스템에서 고리 A와 고리 B 사이의 접합 점들을 나타내고;

W 및 Y는 채 중에 0 내지 8 개의 원자를 포함하는 링커이고;

M은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 및 치환된 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 중에서 선택되고;

Q는 -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-, -N(COR<sup>1</sup>)-, -N(CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-, -N[PO(O-알킬)<sub>2</sub>]-, -NHR<sup>10</sup>(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>) 중에서 선택되고, W가 -CF<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-일 때, Q는 추가적으로 -NH-일 수 있고;

R<sup>1</sup>은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 알킬 및 플루오로알킬 중에서 선택되고;

R<sup>10</sup>은 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 중에서 선택된다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

W 및 Y가 독립적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 중에서 선택되고, 이때 하나 또는 2 개의 -CH<sub>2</sub>-가 -O-, -C(=O)-, -CH=CH-, -CF<sub>2</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH- 또는 -N(알킬)-에 의해 대체될 수 있는 화합물.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

W 및 Y가 쇠 중에 하나의 원자 또는 2 개의 원자를 포함하는 링커인 화합물.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

W가  $-\text{CH}_2\text{Cl}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCF}_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})-$  및  $-\text{NHCH}_2-$  중에서 선택되고;

Y가  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $=\text{N}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $=\text{NSO}_2-$ ,  $-\text{NHSO}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  및  $-\text{SO}_2-$  중에서 선택되고;

좌측 결합은 고리 A 또는 B에 대한 결합 점을 가리키는 화합물.

**청구항 5**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-\text{N}[\text{PO}(\text{O-알킬})_2]-$ 인 화합물.

**청구항 6**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-\text{N}(\text{COR}^1)-$ ,  $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^1)-$ 인 화합물.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

$\text{R}^1$ 이 페닐, 치환된 페닐, 5-원 고리 헤테로아릴, 치환된 5-원 고리 헤테로아릴,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$  및  $\text{CF}_3$  중에서 선택되는 화합물.

**청구항 8**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

Q가  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^1)-$ 인 화합물.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서,

$\text{R}^1$ 이 페닐, 치환된 페닐, 5-원 고리 헤테로아릴, 치환된 5-원 고리 헤테로아릴 및  $\text{CF}$  중에서 선택되는 화합물.

**청구항 10**

제 9 항에 있어서,

$\text{R}^1$ 이 플루오로페닐인 화합물.

**청구항 11**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

M이 아릴, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 12**

제 11 항에 있어서,

M이 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 13**

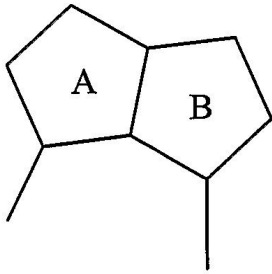
제 12 항에 있어서,

M이 플루오로페닐인 화합물.

**청구항 14**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

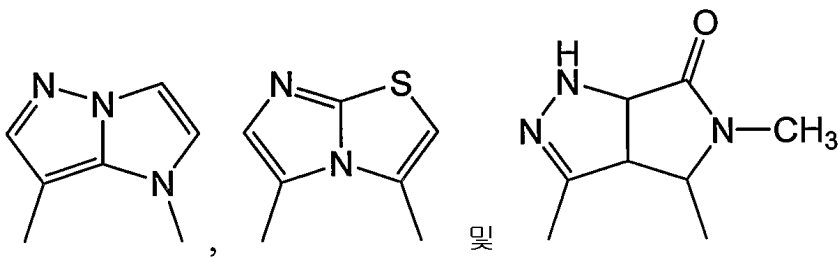
A/B 고리 시스템이 하기 한 쌍의 접합된 5-원 고리인 화합물:



**청구항 15**

제 14 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이

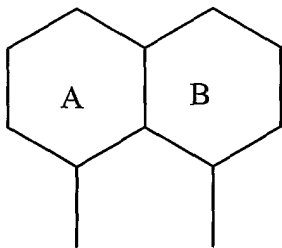


중에서 선택되는 화합물.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

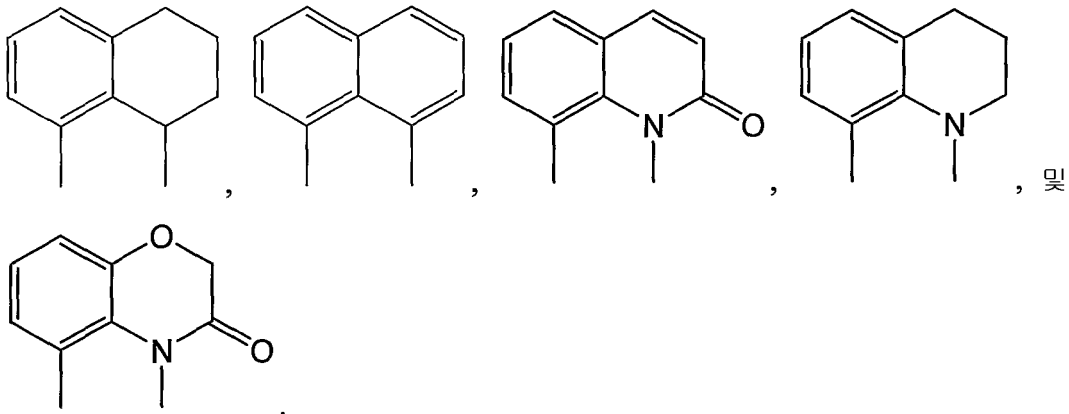
A/B 고리 시스템이 하기 한 쌍의 접합된 6-원 고리인 화합물:



**청구항 17**

제 16 항에 있어서,

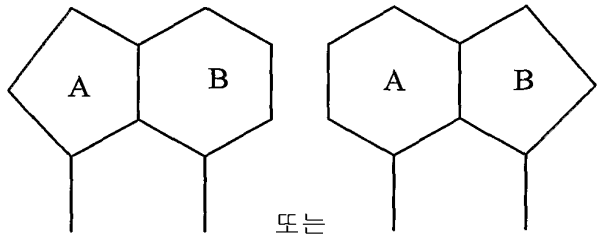
A/B 고리 시스템이 하기 중에서 선택되는 화합물:



**청구항 18**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이 하기 접합된 5-원 및 6-원 고리 쌍인 화합물:



**청구항 19**

제 18 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이 인돌, 인돌린, 인돌론, 테트라하이드로인돌론, 페르하이드로인돌론, 아이사틴, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸리논, 벤조퓨란 및 인다졸 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 20**

제 4 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이 인돌 또는 인돌론인 화합물.

**청구항 21**

제 20 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이 인돌인 화합물.

**청구항 22**

제 21 항에 있어서,

Q가  $-N(SO_2R^1)-$ 이고  $R^1$ 이 페닐, 치환된 페닐, 5-원 고리 헤테로아릴, 치환된 5-원 고리 헤테로아릴, 플루오로페닐 및  $CF_3$  중에서 선택되는 화합물.

**청구항 23**

제 22 항에 있어서,

M이 치환된 페닐, 나프틸 및 바이사이클릭 질소 헤테로아릴 중에서 선택되는 화합물.

**청구항 24**

제 23 항에 있어서,

R<sup>1</sup> 및 M의 적어도 하나가 플루오로페닐인 화합물.

**청구항 25**

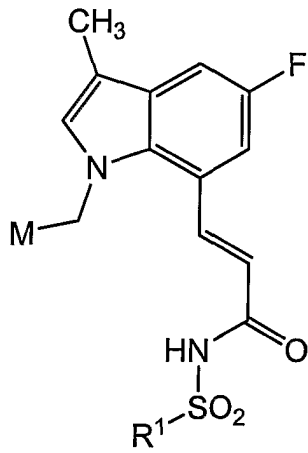
제 23 항에 있어서,

Y가 -CH<sub>2</sub>-이고 W가 -CH=CH-인 화합물.

**청구항 26**

제 25 항에 있어서,

A/B 고리 시스템이 하기 식의 이치환된 인돌인 화합물:



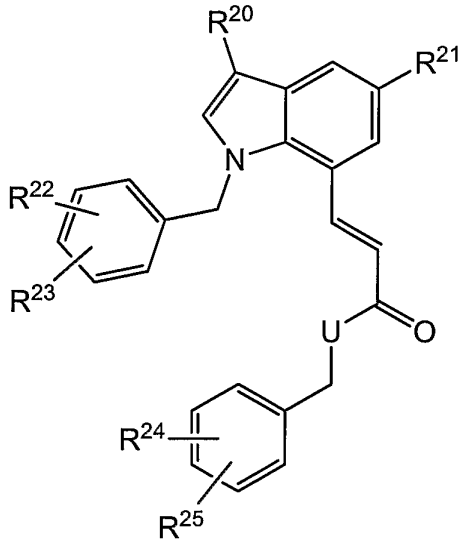
**청구항 27**

제 26 항에 있어서,

M이 2,4-다이클로로페닐이고 R<sup>1</sup>이 4,5-다이클로로티엔-2-일인 화합물.

**청구항 28**

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

U는 -O- 및 -NH- 중에서 선택되고;

R<sup>20</sup> 내지 R<sup>25</sup>는 수소, 할로젠 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.

#### 청구항 29

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물의 프로스타글란딘-매개의 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방 치료를 위한 의약 제조에서의 사용.

#### 청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 질병 또는 질환이

류머티스열, 인플루엔자 또는 다른 바이러스 감염과 관련된 통증, 발열 또는 염증, 통상적인 감기, 약한 등 및 목 통증, 골격 통증, 산후 통증, 월경통, 두통, 편두통, 치통, 염좌 및 비틀림, 근육염, 신경통, 윤활막염, 류마티스성 관절염을 포함한 관절염, 퇴행성 관절병(골관절염), 통풍 및 강직척추염, 활액낭염, 방사선 및 부식성 화학물질 손상을 포함한 화상, 일광화상, 수술 및 치과 처치에 따른 통증, 면역 및 자가면역 질병;

세포 신생물 전환 또는 전이성 종양 성장;

당뇨성 망막병증, 종양 혈관형성;

월경통과 관련된 프로스타노이드 유발된 평활근 수축, 조속산통, 천식 또는 호산구 관련 질환;

알츠하이머병;

녹내장;

골손실;

골다공증;

파제씨병;

소화궤양, 위염, 국소장염, 궤양성 대장염, 게실염 또는 다른 위장관 장애; GI 출혈;

저프로트롬빈혈증, 혈우병 및 다른 출혈 문제 중에서 선택된 응고 질환;

신장병;  
 혈전증, 심근경색증, 발작; 및  
 폐쇄성 혈관 질환  
 중에서 선택되는 사용.

**청구항 31**

제 29 항에 있어서,  
 상기 질병이 폐쇄성 혈관 질환인 사용.

**청구항 32**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물의 죽상경화증 치료시 플라크의 감소를 위한 의약의 제조에서의 사용.

**청구항 33**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물의 골 형성의 촉진 또는 세포보호를 위한 의약의 제조에서의 사용.

**청구항 34**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물의 통증, 염증, 죽상경화증, 심근경색증, 발작 또는 혈관 폐쇄성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 사용.

**청구항 35**

약학적으로 허용 가능한 담체 및 제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 포함하는 약학 제형.

**청구항 36**

제 35 항에 있어서,  
 혈소판 응집 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 고지질혈증 억제제 및 사이클로옥시게나제 억제제 중에서 선택된 치료제를 추가로 포함하는 약학 제형.

**청구항 37**

제 36 항에 있어서,  
 혈소판 응집 억제제가 티로피반, 다이피리다몰, 클로피도그렐 및 티클로피딘 중에서 선택되는 약학 제형.

**청구항 38**

제 36 항에 있어서,  
 HMG-CoA 리덕타제 억제제가 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴 및 플루바스타틴 중에서 선택되는 약학 제형.

**청구항 39**

제 36 항에 있어서,  
 사이클로옥시게나제 억제제가 로페콕시브, 멜록시캄, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 시미콕시브, 디클로페낙, 숄린닥, 에토돌락, 케토랄락, 케토프로펜, 피록시캄 및 LAS-34475 중에서 선택되는 약학 제형.

**청구항 40**

제 1 항 내지 제 4 항 또는 제 20 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 표지된 화합물을 프로스타노이드 수용체와 접촉시키고 시험 화합물에 의한 그의 치환을 측정함을 포함하는, 선택적인 프로스타노이드 수용체 리간드의 시험관내 선별 방법.

**청구항 41**

제 40 항에 있어서,

표지된 화합물을 클로닝된 인간 EP3 수용체와 접촉시키고 시험 화합물에 의한 그의 치환을 측정함을 포함하는, 선택적인 EP3 리간드의 시험관내 선별 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 폐쇄성 동맥 질병 및 관련된 프로스타글란딘-매개 질환의 치료 및 예방에 유용한 주변(per) 치환된 바이사이클릭 아실 설펜아미드의 화학적 부류(chemical genus)에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 죽상경화증(atherosclerosis)은 인류의 가장 치명적인 몇몇 질병들, 예를 들어 심근경색증 및 말초 동맥 폐쇄성 질병(PAOD)에 근원적인 병리이다. PAOD는 사지, 특히 하지의 큰 동맥 및 중간 동맥의 죽상경화증을 나타내며 대동맥 및 장골동맥을 포함한다. 상기는 종종 관상 동맥 질병 및 뇌혈관 질병과 공존한다. PAOD가 있는 사람들은 다른 혈관 사건들, 예를 들어 심근 경색 또는 발작의 위험이 크다[Waters, RE, Terjung RL, Peters KG & Annex BH. J. Appl. Physiol. 2004; Ouriel K. Lancet, 2001, 258:1257-64; Kroger, K. Angiology, 2004, 55:135-138]. 임상적으로 중요한 병변들은 말초 동맥들을 점진적으로 좁아지게 하여 보행 시의 통증(대개는 휴식에 의해 완화된다)(과행; claudication), 허혈성 궤양, 괴저를 유발하고, 때로는 사지 절단에 이르게 한다.

의학적 치료는 일반적으로 효과가 없으며 우회술 또는 인공 또는 정맥 이식편에 의한 상기 병변의 대체가, 적어도 재협착될 때까지는 혈행을 원위에서 개선시킨다[Haustein, K.O., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 35:266(1997)]. 최근에, 프로스타글란딘 E<sub>2</sub> 수용체 서브유형 3(EP3으로서 공지됨)을 암호화하는 PTGER3 유전자의 DNA 변체들이 개별적인 PAOD 발병 위험을 증가시키며 인간 유전자 결합 연구를 통해 밝혀졌다(미국 공개출원 2003/0157599 참조). 따라서, 상기 EP3 수용체에 결합하는 프로스타글란딘 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)의 길항물질은 PAOD의 유효한 치료 또는 예방을 제공할 수 있다.

<3> 다양한 세포 외 자극에 반응하여, 프로스타글란딘은 사이클로옥시게나제 및 신타제의 연속 작용을 통해 유리 아라키돈산으로부터 급속히 생성된다. 상기 프로스타글란딘은 그의 합성 부위에 근접하여 그 작용을 발휘한다. 지금까지, 8 개의 프로스타노이드 수용체들이 클로닝되고 특성화되었다. 이들 수용체는 점차 커지고 있는 G-단백질-결합된 수용체 군의 일원이다. PGE<sub>2</sub>는 EP1, EP2, EP3 및 EP4 수용체에; PGD<sub>2</sub>는 DP 및 FP 수용체에; PGF<sub>2a</sub>는 FP 및 EP3 수용체에; PGI<sub>2</sub>는 IP 수용체에; TXA<sub>2</sub>는 TP 수용체에 우선적으로 결합한다. EP3 수용체에 결합하는 PGE<sub>2</sub>는 이온 수송, GI 관의 평활근 수축, 산 분비, 수정 및 착상 중의 자궁 수축, 발열 및 통각과민의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 상기 EP3 수용체는 많은 기관들, 예를 들어 신장, 위장관, 자궁 및 뇌 등에서 검출되었다. 심혈관계에서, EP3은 혈관 내피 및 평활근에 의해 발현되고, EP3의 4 개 이상의 동형이 인간 혈소판상에서 발현된다[Paul, B.Z., B. Ashby and S.B. Sheth, 혈소판 및 인간 배꼽동맥 평활근 세포에서의 프로스타글란딘 IP 및 EP 수용체 서브유형 및 동형들의 분포. British Journal of Haematology, 1998, 102(5):p. 1204-11].

<4> G 단백질 결합된 수용체(GPCR)의 초과(super family)에 속하는 특정한 막 수용체들을 통해 작용하는 프로스타노이드는 혈소판 기능 조절을 포함한 혈관 항상성에 필수적인 역할을 한다. 프로스타노이드들 중에서, 트롬복산 A2(TxA<sub>2</sub>)는 혈소판 응집의 효능 있는 자극제인 반면, 프로스타글란딘(PG) I<sub>2</sub>는 그의 활성화를 억제한다. 다른 한편으로, 프로스타글란딘 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)는 혈소판 반응에 2 단계 효과, 즉 저 농도에서 상기 혈소판의 응집을 강화하고 보다 고 농도에서는 이를 억제하는 효과를 갖는 것으로 보고되었다. 혈소판 응집에 대한 PGE<sub>2</sub>의 자극 효과

는 주로, PGE<sub>2</sub>에 의해 활성화되는 수용체들의 4 개의 서브유형 중 하나인 EP3 수용체를 통해 발휘된다.

- <5> 동맥 혈관벽에서의 프로스타글란딘의 국소 합성은 죽상경화증에서 심오한 역할을 할 수 있다. 건강한 혈관벽에서는 오직 COX-1만이 존재하지만, 죽상경화판(atherosclerotic plaque)에서는 COX-1과 COX-2가 모두 존재한다[Schonbeck, U., et al., 인간 죽상경화성 병변에서 사이클로옥시게나제-2의 증대된 발현. *Am J Pathol*, 1999. 155(4):p. 1281-91; Cipollone, F., et al., PGE<sub>2</sub>-의존성 관 불안정성의 근거로서 징후적인 죽상경화판에서의 작용적으로 결합된 사이클로옥시게나제-2 및 프로스타글란딘 E 신타제의 과발현. *Circulation*, 2001. 104(8): p. 921-7]. 상기의 발현 증가는, 프로스타글란딘 E 신타제의 발현 증가와 함께 상기 나타낸 PGE<sub>2</sub>의 생산 증가의 이유가 될 수 있다. 저 밀도 지단백질 수용체(LDL-R)가 결합된 유전자 변형 마우스에서, 죽상경화판의 형성은 COX-2의 선택적인 억제제인 로페쿠시브에 의한 처리에 의해 PGE<sub>2</sub> 및 다른 프로스타글란딘의 생산 감소를 통해 감소될 수 있다[Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, Marnett LJ, Morrow JD, Fazio S, Linton MF. 사이클로옥시게나제-2는 LDL 수용체 결핍 마우스에서 초기 죽상경화성 병변 형성을 촉진한다. *Circulation*. 2002 Apr 16; 105(15):1816-23].
- <6> 상기 죽상경화판 내에서, 혈관 평활근 세포는 EP3 수용체를 발현하는 것으로 나타났으며 PGE<sub>2</sub>는 죽상경화판 형성의 특징인 상기 수용체의 증식과 이동을 자극한다[Blindt R, Bosserhoff AK, vom Dahl J, Hanrath P, Schror K, Hohlfield T, Meyer-Kirchrath J. IP 및 EP(3) 수용체의 활성화는 cAMP-의존성 세포 이동을 변경시킨다. *Eur J Pharmacol*. 2002 May 24; 444(1-2):31-7]. 따라서, 만성 염증성 혈관이 충분한 양의 PGE<sub>2</sub>를 생산하여 혈관 평활근 세포(죽상경화성 병변 형성에 기여한다) 및 혈소판(혈전증에 기여한다) 상의 EP<sub>3</sub> 수용체를 활성화시키는 것으로 보인다. 국소적으로 생성된 PGE<sub>2</sub>(혈소판 자체, 혈관벽 성분, 및 염증 세포로부터)는 단백질 키나제 C의 프라이밍을 통해서, 최적 이하 량의 혈전유발 조직 인자(상기는 혼자서 응집을 유발시키지는 않을 것이다)에 의한 혈소판 응집을 강화한다. 상기 EP<sub>3</sub> 수용체의 활성화에 의해 촉발된 세포 내 사건들은 PGI<sub>2</sub>의 효과에 대항하고 콜라겐과 같은 1 차 응집제의 효과를 증대시킴으로써 혈소판 응집을 증대시킬 수 있다. 따라서 EP<sub>3</sub> 수용체 활성화는 혈관염 및 PAOD와 같은 병리 상태에서 관찰되는 혈전증의 위험 및 죽상경화증에 기여할 수 있다.
- <7> PAOD에 대한 현행 치료는 심혈관 사건, 예를 들어 심근경색 및 발작의 증가된 위험성을 다루거나 또는 과행에 대한 증상적 완화를 제공한다. 이들 치료는 모두 혈소판 기능에 영향을 미친다. 심혈관 사건의 위험성을 감소시키는 치료는 저 용량의 아스피린(혈관벽에 의한 PGI<sub>2</sub>의 생산은 여전히 허용하면서 혈소판 응집을 감소시키기에 충분한) 및 혈소판 아데노신 다이포스페이트 수용체 억제제(클로피도그렐)의 억제제를 포함한다. 아데노신 다이포스페이트의 혈소판 아데노신 다이포스페이트 수용체에의 결합은 혈소판 cAMP의 강하를 유발하며 결과적으로 혈소판 활성화 및 응집을 발생시킨다. 과행으로부터의 증상적 완화를 제공하는 치료는 혈소판 포스포다이에스테라제 유형 3 억제제, 예를 들어 cAMP의 세포 내 수준을 증가시키는 작용을 하는 실로스타졸을 포함한다. 상기 혈소판 아데노신 다이포스페이트 수용체 또는 혈소판 포스포다이에스테라제 유형 3의 억제제들은 혈소판에서 cAMP의 함량을 증가시키는데 직접 또는 간접적으로 작용함으로써 혈소판 활성화 및 혈전 형성을 동반하는 후속 응집을 억제한다. EP3에 대한 PGE<sub>2</sub>의 결합은 cAMP를 감소시키는 작용을 하며, 따라서 상기 EP3 수용체에 대한 PGE<sub>2</sub> 결합의 길항물질은 혈소판 활성화 및 그에 따른 응집 유발에 필요한 cAMP의 PGE<sub>2</sub>-의존적인 감소에 대항하거나 또는 이동을 자극하는데 필요한 혈관 평활근 세포 cAMP의 PGE<sub>2</sub>-의존적인 감소에 대항함으로써 PAOD에 대한 치료 이점을 제공할 것으로 기대할 수 있다. 상기와 같은 길항물질은 또한 죽상경화판 형성을 억제 또는 감소시킴으로써 질병을 개선시킬 수 있다.
- <8> 더욱 또한 프로스타글란딘은 일정 범위의 질병 상태, 예를 들어 류머티스열, 인플루엔자 또는 다른 바이러스 감염과 관련된 통증, 발열 또는 염증, 통상적인 감기, 약한 등 및 목 통증, 골격 통증, 산후 통증, 월경통, 두통, 편두통, 치통, 염좌 및 비틀림, 근육염, 신경통, 유타믹염, 류마티스성 관절염을 포함한 관절염, 퇴행성 관절병(골관절염), 통풍 및 강직척추염, 활액낭염, 방사선 및 부식성 화학물질 손상을 포함한 화상, 일광화상, 수술 및 치료 처치에 따른 통증, 면역 및 자가면역 질병; 세포 신생물 전환 또는 전이성 종양 성장; 당뇨병 망막병증, 종양 혈관형성; 월경통과 관련된 프로스타노이드 유발된 평활근 수축, 조속산통, 천식 또는 호산구 관련 질환; 알츠하이머병; 녹내장; 골손실; 골다공증; 파제씨병; 소화궤양, 위염, 국소장염, 궤양성 대장염, 게실염 또는 다른 위장 장애; GI 출혈; 저프로트롬빈혈증, 혈우병 및 다른 출혈 문제 중에서 선택된 응고 질환;

및 신장병에 관련되어 왔다.

<9> 프로스타노이드의 순환 수준은 건강한 개인에서 대단히 낮지만[FitzGerald GA, Brash AR, Falardeau P & Oates JA. JCI 1981 68:12472-1275], 염증 상태에서 PGE<sub>2</sub>의 국소 농도는 크게 증가할 수 있다. 예를 들어, PGE<sub>2</sub>의 국소적인 생성은 생체 외에서 대동맥 장골동맥 폐쇄성 질병에서 30 배를 초과하여 증가하는 것으로 나타났다 [Reilly J, Miralles M, 웨스트 W & Sicard G. Surgery, 1999, 126:624-628]. 따라서, 만성 염증성 혈관이 충분한 양의 PGE<sub>2</sub>를 생산하여 혈소판 상의 EP<sub>3</sub> 수용체를 활성화시키는 것으로 보인다. 이러한 환경 하에서, 상기 EP<sub>3</sub> 수용체의 활성화에 의해 촉발된 세포 내 사건은 PGI<sub>2</sub>의 효과에 대항하고 1 차 응집제, 예를 들어 ADP의 효과를 증대시킴으로써 혈소판 응집을 증대시킬 수 있다. 따라서 EP<sub>3</sub> 수용체 활성화는 혈관염 및 죽상경화증과 같은 병리 상태에서 관찰되는 혈전증에 기여할 수 있다. 말초 동맥 폐쇄성 질병(PAOD)은 말초 동맥, 주로 대퇴 동맥의 관 내강 폐쇄의 결과로서 주로 노인들이 걸리는 죽상경화성 질병이며 심근 경색 또는 발작과 같은 혈관 사건들의 증가된 위험과 관련된다[Waters, RE, Terjung RL, Peters KG & Annex BH. J. Appl. Physiol. 2004; Ouriel K. Lancet, 2001, 258:1257-64; Kroger, K. Angiology, 2004, 55:135-138]. 몇몇 임상 연구는 프로스타글란딘에 의한 치료가 PAOD 증상을 개선시킴을 보였으며[Reiter M, Bucek R, Stumpflen A & Minar E. Cochrane Database Syst. Rev. 2004, 1:CD000986; Bandiera G, Forletta M, Di Paola FM, Cirielli C. Int. Angiol. 2003, 22:58-63; Matsui K, Ikeda U, Murakami Y, Yoshioka T, Shimada K. Am. Heart J. 2003, 145:330-333], 이는 PAOD와 프로스타노이드 수용체 기능 간의 연관성을 입증한다.

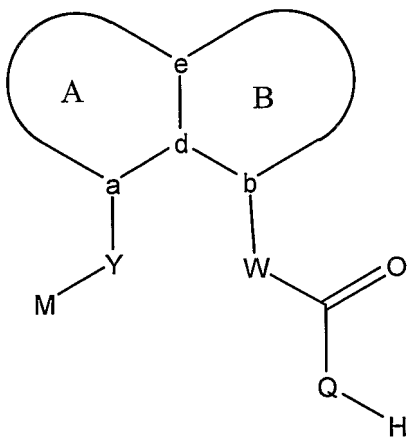
<10> 오쏘 치환된 페닐 아실설폰아미드 및 프로스타글란딘-매개된 질환의 치료를 위한 그의 유용성이 미국 특허 제 6,242,493 호 및 2 개의 논문[Juteau et al., BioOrg. Med. Chem. 9, 1977-1984(2001)] 및 [Gallant et al., BioOrg. Med. Chem. Let. 12, 2583-2586(2002)]에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.

**발명의 상세한 설명**

<11> 발명의 요약

<12> 하나의 태양에서 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

**화학식 I**



<13>

<14> 상기 식에서,

<15> A 및 B는 한 쌍의 접합된 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타낸다. 상기 접합된 A/B 고리 시스템은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하고 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 플루오로저급알킬, -O-저급플루오로알킬, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 알콕시-저급알킬, 하이드록시저급알킬, 옥소, 옥사이드, -CN, 나이트로, -S-저급알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노알킬, 카복시, 카보알콕시, 아실, 아실알킬, 카복시아미도, 저급알킬설폰사이드, 아실아미노, 페닐, 벤질, 스피로티아졸리디닐, 페녹시 및 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 0 내지 4 개의 치환체로 추가 치환될 수 있다. a 및 b로 나타내는 교점(node)은 각각 잔기 Y 및 W의 결합 점들이고, a 및 b는 상기 접합된 A/B 고리 시스템상에서 서로 주변(peripari) 관계에 있다. d 및 e로 나타내는 교점은 상기 접합된 A/B 고리 시스템에서 고리 A와 고리 B 사

이의 집합 점들이다. 교점 a, b, d 및 e는 각각 탄소이거나 질소일 수 있다.

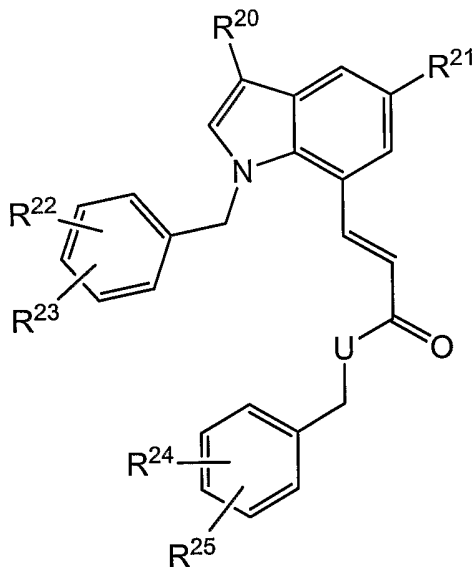
<16> W 및 Y는 쇠(chain) 중에 0 내지 8개의 원자를 포함하는 링커이다.

<17> M은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 및 치환된 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 중에서 선택된다.

<18> 하나의 하위 부류(Ia)에서, Q는 -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-, -N(COR<sup>1</sup>)-, -N[PO(O-알킬)<sub>2</sub>]-, -NHR<sup>10</sup>(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>) 중에서 선택되고, W가 -CF<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-일 때, Q는 추가적으로 -NH-일 수 있고; R<sup>1</sup>은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 알킬 및 플루오로알킬 중에서 선택되고; R<sup>10</sup>은 알킬, 아릴 및 헤테로아릴 중에서 선택된다. 또 다른 하위 부류(Ib)에서, Q는 -O-이며, 화합물은 카복시산이다. 하기 청구항들은 하위 부류(Ia)에 관한 것이다. 본원 출원 이후에 출원될, "폐쇄성 동맥 질환용의 카복시산 주변 치환된 바이사이클릭 화합물"이라는 명칭을 갖는, 관련 출원 내의 청구항은 하위 부류(Ib)에 관한 것이다.

<19> 폐쇄성 동맥 질환 및 관련된 프로스타글란딘-매개된 질병의 치료에 효과가 있는 기타의 관련 화합물은 화학식 Ic의 화합물을 포함한다:

**화학식 Ic**



<20>

<21> 상기 식에서,

<22> U는 -O- 및 -NH- 중에서 선택되며;

<23> R<sup>20</sup>-R<sup>25</sup>는 수소, 할로젠 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.

<24> 두 번째 태양에서 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 상기 화합물 또는 상기 화합물의 에스터, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 포함하는 약학 제형에 관한 것이다.

<25> 세 번째 태양에서, 본 발명은 프로스타글란딘-매개된 질병 또는 질환(condition)의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료 유효량의 본 발명에 개시된 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

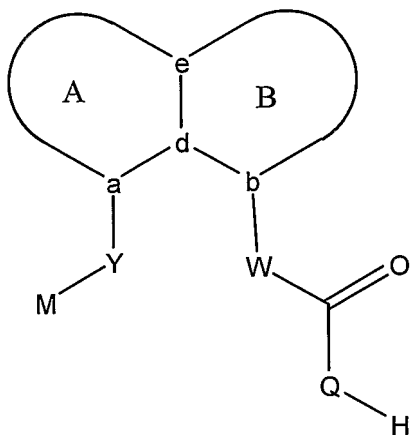
<26> 상기 질병 또는 질환은 예를 들어 류머티스열, 인플루엔자 또는 다른 바이러스 감염과 관련된 통증, 발열 또는 염증, 통상적인 감기, 약한 등 및 목 통증, 골격 통증, 산후 통증, 월경통, 두통, 편두통, 치통, 염좌 및 비틀림, 근육염, 신경통, 율활막염, 류마티스성 관절염을 포함한 관절염, 퇴행성 관절병(골관절염), 통풍 및 강직척추염, 활액낭염, 방사선 및 부식성 화학물질 손상을 포함한 화상, 일광화상, 수술 및 치과 처치에 따른 통증, 면역 및 자가면역 질병일 수 있다. CNS를 침투하는 본 발명의 EP3 길항물질은 통증 관리에 특히 적합하다.

<27> 혈소판 응집을 억제하고 국소 혈행을 증가시키는 본 발명의 화합물은 원발성 혈전색전증, 혈전증 및 폐쇄성 혈

관 질병의 치료에 유용하다. 상기 화합물은 다른 혈소판 응집 억제제 및 콜레스테롤 생합성 또는 흡수 억제제와 조합하여 유용하게 사용될 수 있다. 상기 화합물은 염증 질환의 치료에 사이클로옥시게나제-2 억제제와 병용하는 것이 또한 유리할 수 있다.

- <28> 또한, 다른 질병 또는 질환, 예를 들어 세포 신생물 전환 또는 전이성 종양 성장; 당뇨병 망막병증, 중앙 혈관 형성; 월경통과 관련된 프로스타노이드 유발된 평활근 수축, 조속산통, 천식 또는 호산구 관련 질환; 알츠하이머병; 녹내장; 골손실, 골다공증 또는 파제씨병; 소화궤양, 위염, 국소장염, 궤양성 대장염, 궤실염 또는 다른 위장 장애; GI 출혈; 저프로트롬빈혈증, 혈우병 및 다른 출혈 문제 중에서 선택된 응고 질환; 및 신장병을 치료할 수 있다. 본 발명의 방법 태양은 또한 골형성의 촉진, 세포보호(cytoprotection) 및 죽상경화증의 치료에서 죽상경화판의 감소 방법을 포함한다.
- <29> 네 번째 태양에서, 본 발명은 선택적인 프로스타노이드 수용체, 특히 EP3 리간드의 선별 방법에 관한 것이다. 선별 방법은 인비트로(in vitro) 선별 방법일 수 있다.
- <30> 상기 화학식 Ia 및 Ic로 나타낸 부류의 화합물들은 EP3 수용체에 길항물질들이다. 이들은 그 자체로서, 상술한 바와 같이, 프로스타글란딘-매개된 질환, 특히 폐쇄성 혈관 질환과 같은 질환의 치료 및 예방에 유용성을 갖는다.
- <31> 본 발명의 조성물은 유효 용량 또는 약학적 유효량 또는 치료 유효량의 상술한 화합물을 포함하며 다른 치료제들, 예를 들어 혈소판 응집 억제제(티로피반, 다이피리다몰, 클로피도그렐, 티클로피딘 등); HMG-CoA 리덕타제 억제제(로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴, 플루바스타틴 등) 및 사이클로옥시게나제 억제제를 또한 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 고지혈증 억제제의 비 제한적인 예에 대한 추가의 목록은 미국 특허 제 6,498,156 호의 컬럼 5 내지 6에서 찾을 수 있으며, 상기 특허의 개시 내용은 본 발명에 참고로 포함된다. 바람직한 사이클로옥시게나제-2 억제제는 사이클로옥시게나제-1보다 사이클로옥시게나제-2에 대해 선택성이 있다. 바람직한 사이클로옥시게나제-2 억제제로서는 로페콕시브, 멜록시감, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 발데콕시브, 프레콕시브, 시미콕시브, 디클로페낙, 숄린다, 에토돌락, 케토랄락, 케토프로펜, 피록시감 및 LAS-34475가 있지만, 본 발명은 상기 또는 다른 공지된 사이클로옥시게나제-2 억제제로 제한되지 않는다.
- <32> 본 발명의 방법은 조성물과 제형을 같은 것으로서 예시한다. 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 주변 치환된, 접합된 A/B 고리 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 선택적인 프로스타노이드 수용체 작용물질 및 길항물질의 인비트로 선별 방법에 관한 것이다. 프로스타노이드 수용체는 EP1, EP2, EP3, EP4, IP 및 FP 수용체를 포함한다. 선택적인 EP3 리간드는, 상기 방법이 본 발명에 따른 표지된 화합물을 클로닝된 인간 EP3 수용체와 접촉시키고 시험 화합물에 의한 그의 치환을 측정함을 포함하므로, 매우 중요하다.
- <33> 본 발명에 따른 부류는 하기 화학식 Ia의 화합물을 포함한다:

**화학식 Ia**

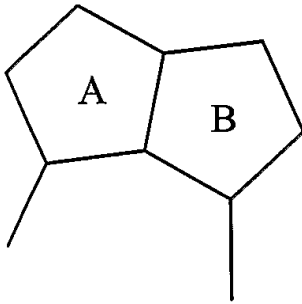


- <34>
- <35> 상기 식에서,

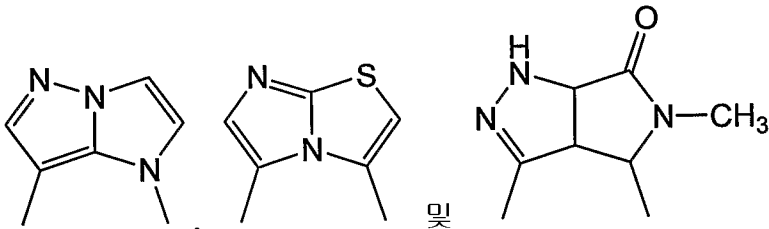
<36> Q는  $-N(SO_2R^1)-$ ,  $-N(COR^1)-$  및  $-N[PO(O-알킬)_2]-$  중에서 선택되며, W가  $-CF_2-$ 일 때, Q는 추가적으로  $-NH-$ 일 수 있다. Q 상의 치환체는 Q에 부착된 수소에 산성을 부여하기 위해 선택된다. 하나의 하위 부류에서, Q는  $-N[PO(O-알킬)_2]$ 이다. 또 다른 하위 부류에서, Q는  $-N(COR^1)-$ 이다. 세 번째 하위 부류에서, Q는  $-N(SO_2R^1)$ 이다.  $R^1$ 은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $CF_3$  중에서 선택된다. 하나의 실시태양에서,  $R^1$ 은 페닐, 치환된 페닐, 5-원 고리 헤테로아릴, 치환된 5-원 고리 헤테로아릴 및  $GF$ 중에서 선택된다.

<37> 각각의 A 및 B는 독립적으로 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타낸다. 상기 접합된 A/B 고리 시스템은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리는 0 내지 4 개의 치환체로 추가 치환된다. 적합한 치환체로는 할로젠,  $-OH$ , 저급알킬,  $-O-$ 저급알킬, 플루오로저급알킬,  $-O-$ 저급플루오로알킬, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 알콕시-저급알킬, 하이드록시저급알킬, 옥소, 옥사이드,  $-CN$ , 나이트로,  $-S-$ 저급알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노, 다이저급알킬아미노알킬, 카복시, 카보알콕시, 오쏘에스터, 아실, 카복스아미도, 저급알킬설폭사이드, 아실아미노, 페닐, 벤질, 스피로티아졸리디닐, 페녹시 및 벤질옥시가 있다. 상기 접합된 A/B 고리 시스템은 질소 또는 황을 포함할 수 있으므로, 상기 치환체들은 산화물, 예를 들어  $N \rightarrow O$  및  $S \rightarrow O$ 를 포함할 수 있다.

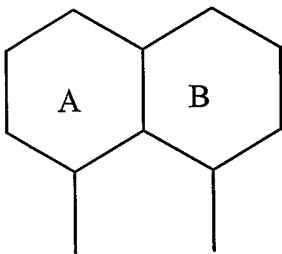
<38> 하나의 하위 부류에서, 상기 A/B 고리 시스템은 한 쌍의 접합된 5-원 고리이다:



<39> .  
 <40> 상기와 같은 5/5 고리 시스템의 예는 하기와 같다:

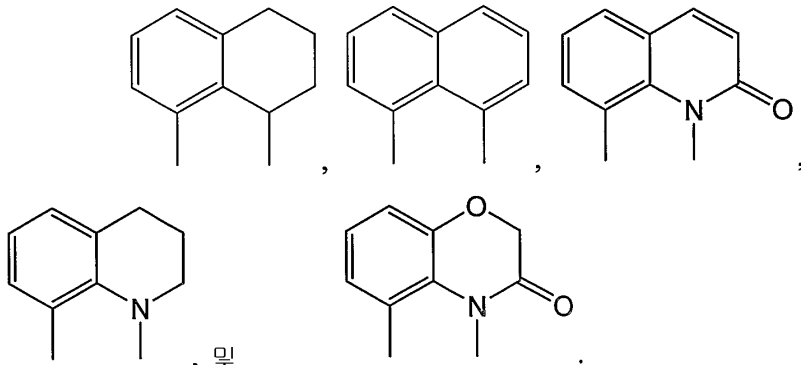


<41> , 및 .  
 <42> 또 다른 하위 부류에서, 상기 A/B 고리 시스템은 한 쌍의 접합된 6-원 고리이다:



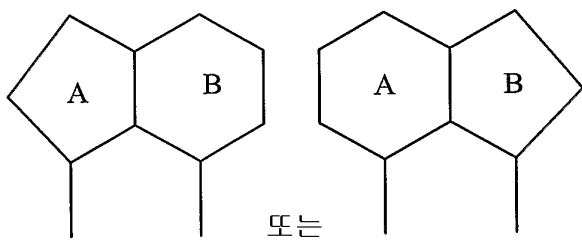
<43> .

<44> 상기와 같은 6/6 고리 시스템의 예는 하기와 같다:



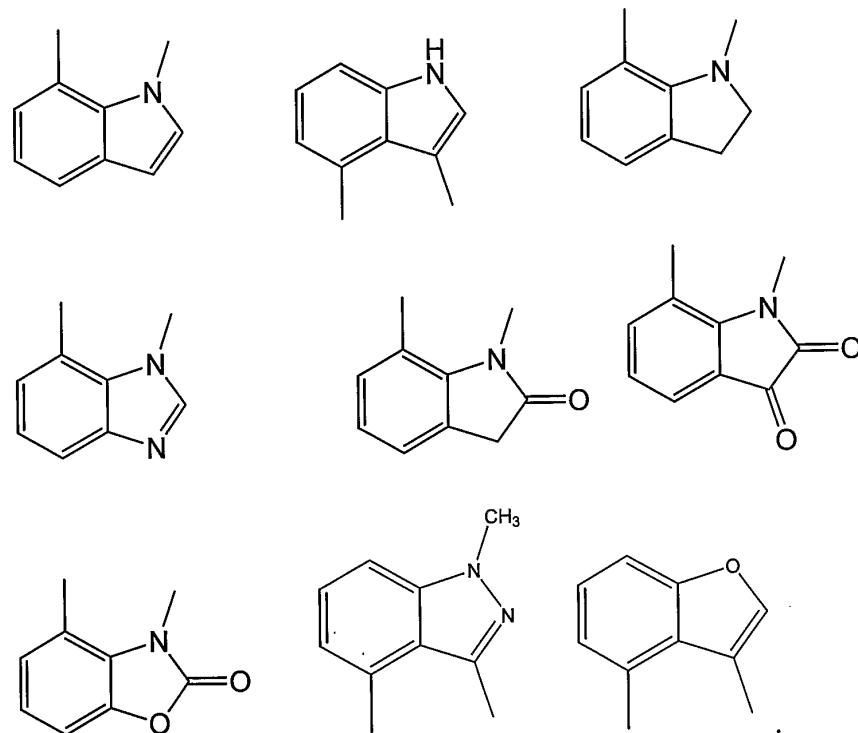
<45>

<46> 또 다른 하위 부류에서, 상기 A/B 고리 시스템은 접합된 5- 및 6-원 고리 쌍이다:



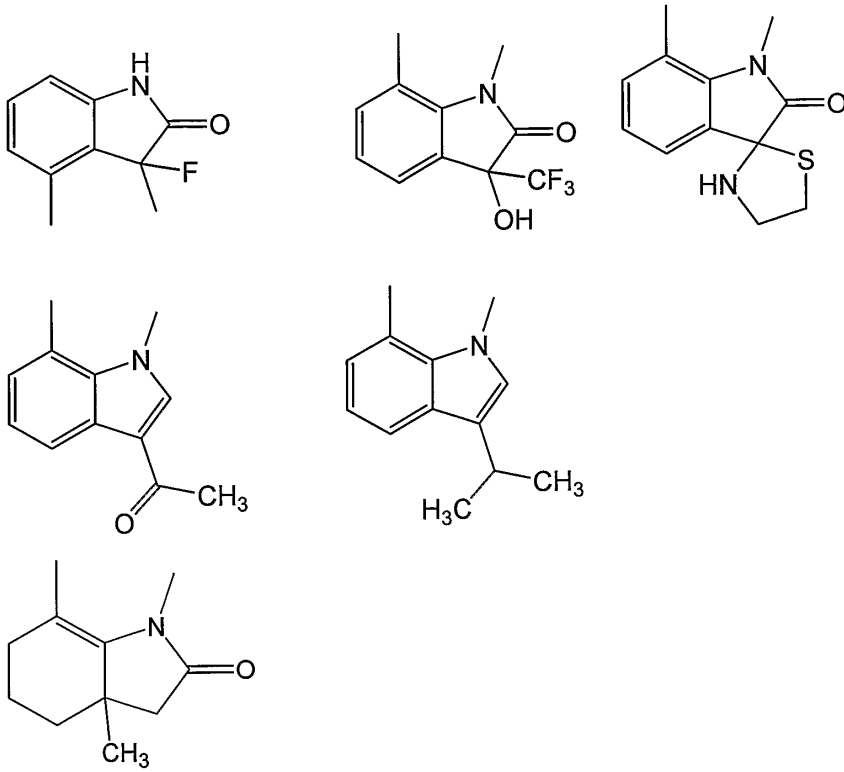
<47>

<48> 상기와 같은 5/6 고리 시스템의 예는 인돌, 인돌린, 인돌론, 아이사틴, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸리논, 벤조퓨란 및 인다졸이다:

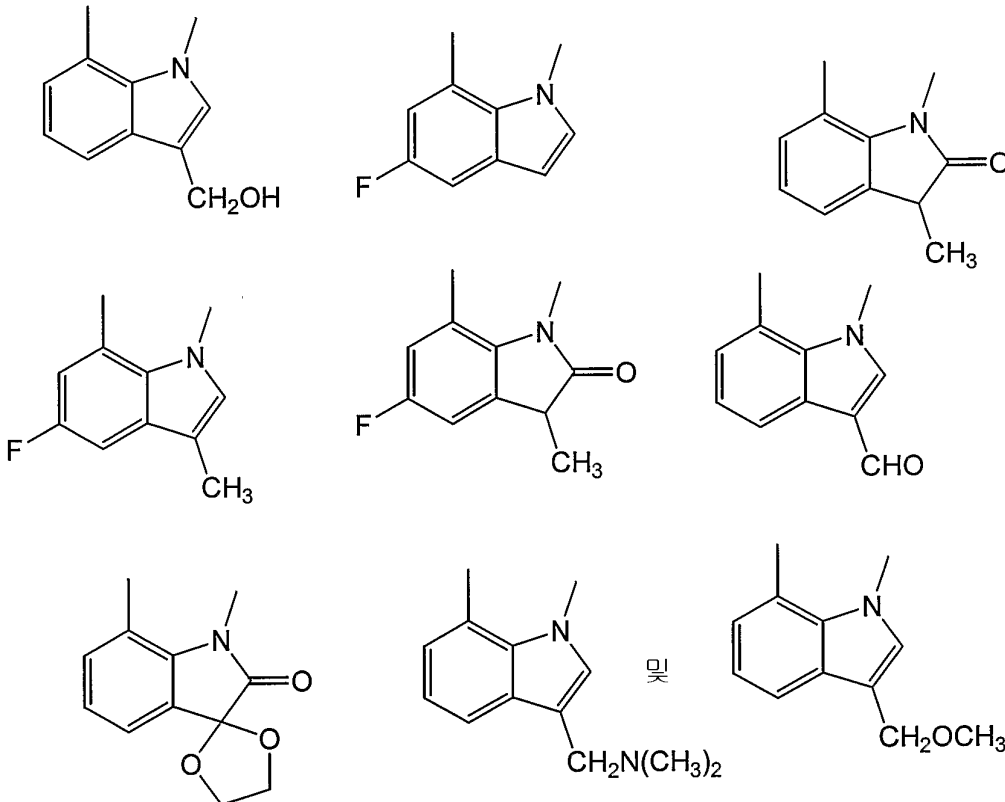


<49>

<50> 앞서 나타낸 바와 같이, 상기 고리 시스템들은 예를 들어 하기와 같이 치환될 수도 있다:



<51>



<52>

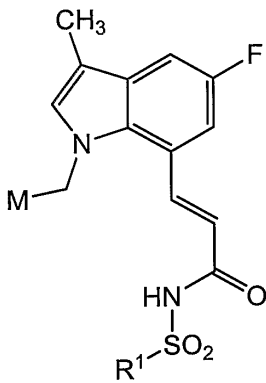
<53> W 및 Y는 쇠 중에 0 내지 8 개의 원자를 포함하는 링커이다. 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬이고, 이때 하나 또는 2 개의 -CH<sub>2</sub>-는 -O-, -C(=O)-, -CH=CH-, -CF<sub>2</sub>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-또는 -N(알킬)-에 의해 대체될 수 있다. 보다 바람직하게는, W 및 Y는 2-원자 쇠, 즉 C<sub>1</sub> 또는 C<sub>2</sub> 알킬이고, 이때 하나 또는 2 개의 -CH<sub>2</sub>-는 모두 상기 언급한 그룹들에 의해 대체될 수 있다. 하나의 실시태양에서, W는 -CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -CH<sub>2</sub>O-,

-OCF<sub>2</sub>-, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH=CH-, -NHC(=O)- 및 -NHCH<sub>2</sub>- 중에서 선택되며; Y는 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, =N-, -S-, -SO- 및 -SO<sub>2</sub>- 중에서 선택된다. 좌측 결합은 고리 A 또는 B에 대한 결합 점을 가리킨다.

<54> M은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 및 치환된 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알킬 중에서 선택된다. 하나의 바람직한 실시태양에서, M은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴, 보다 바람직하게는 페닐, 치환된 페닐, 나프틸, 치환된 나프틸, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴 중에서 선택된다.

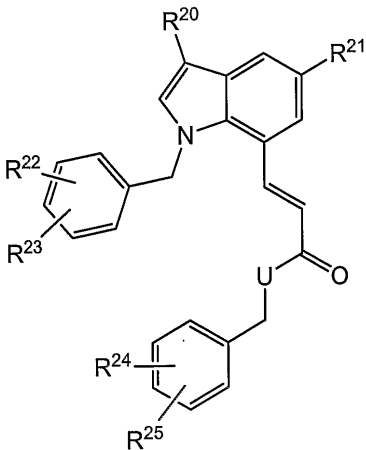
<55> 하나의 실시태양에서 A/B 고리 시스템은 인돌이다. 추가의 실시태양에서 Q는 -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)-이며, R<sup>1</sup>은 페닐, 치환된 페닐, 5-원 고리 헤테로아릴, 치환된 5-원 고리 헤테로아릴 및 CF<sub>3</sub> 중에서 선택된다. 추가의 실시태양에서, M은 치환된 페닐, 나프틸 및 바이사이클릭 질소 헤테로아릴 중에서 선택된다. 추가의 실시태양에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-이며 W는 -CH=CH-이다.

<56> 앞의 모든 요소들을 포함하는 하위 부류는 하기 화학식의 2 치환된 인돌의 하위 부류이다:



<57>

<58> 본 하위 부류의 바람직한 화합물은, M이 2,4-다이클로로페닐이며 R<sup>1</sup>이 4,5-다이클로로티엔-2-일(실시예 P067)이다.



<59>

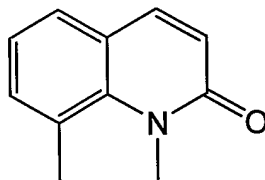
<60> 상기 식에서

<61> U는 -O- 및 -NH-중에서 선택되며;

<62> R<sup>20</sup>-R<sup>25</sup>는 수소, 할로젠 및 메틸 중에서 독립적으로 선택된다.

<63> 몇몇 실시태양에서 U는 O이다. 다른 실시태양에서 U는 NH이며, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> 및 R<sup>25</sup>는 할로젠이다. 특정 실시태양에서 R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> 및 R<sup>25</sup>는 모두 염소이다.

- <64> 다른 실시태양에서 U는 -NH-이다. 몇몇 실시태양에서 U는 -NH-이며 R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 할로젠이다.
- <65> 본 발명의 화합물은 산성이며, 염으로서 제공될 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 및 염기로부터 유래한 반대이온(counter ion)을 갖는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 리신, N,N-다이알킬아미노산 유도체(예를 들어 N,N-다이메틸글리신, 피페리딘-1-아세트산 및 몰폴린-4-아세트산), N,N'-다이벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염이며, 이에 제한되지 않는다. 상기 화합물이 염기성 잔기를 함유하는 경우, 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기산 및 유기산을 포함한다. 예로서 아세테이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 카보네이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 브로마이드, 클로라이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말리에이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 뮤케이트, 나이트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, p-톨루엔설포네이트 등이 있다.
- <66> 정의
- <67> 본 명세서 전체를 통해 용어 및 치환체들은 하기 정의로 사용된다.
- <68> 알킬은 선형이거나, 분지되거나 환상인 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함함을 의미한다. 저급 알킬은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹을 지칭한다. 저급 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등이다. 바람직한 알킬 및 알킬렌 그룹은 C<sub>20</sub> 이하의 것들이다. 사이클로알킬은 알킬의 하위집합이며 탄소수 3 내지 8의 환상 탄화수소 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노보닐, 아다만틸 등이 있다.
- <69> C<sub>1</sub> 내지 C<sub>20</sub> 탄화수소는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 예로서 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 캄포릴 및 나프틸에틸이 있다.
- <70> 알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모 구조에 결합된, 직쇄이거나, 분지되거나, 환상인 구조 및 이들의 조합을 갖는 탄소수 1 내지 8의 그룹을 지칭한다. 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등이 있다. 저급 알콕시는 1 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.
- <71> 옥사알킬은 하나 이상의 탄소(및 이들의 부착된 수소)가 산소에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 메톡시프로폭시, 3,6,9-트라이옥사데실 등이 있다. 옥사알킬이란 용어는 당해 분야에 이해된 바와 같은 의미를 갖는다[Naming and Indexing Chemicals Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, ¶196 참조, 그러나 ¶127(a)의 제한은 제외한다], 즉 산소가 단일 결합을 통해 인접한 원자들에 결합한(에테르 결합을 형성함) 화합물을 지칭한다. 유사하게, 티아알킬 및 아자알킬은 하나 이상의 탄소가 각각 황 또는 질소에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필을 포함한다. 치환체와 관련하여 "옥소"란 용어는 이중 결합된 산소(카보닐)를 의미한다. 따라서, 예를 들어 본

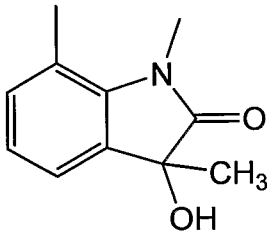


발명의 2-옥소퀴놀린은 하기와 같을 수 있다:

- <72> 아실은 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 결합된, 직쇄이거나, 분지되거나, 환상인 구조, 포화, 불포화 및 방향족 및 이들의 조합의 탄소수 1 내지 8의 그룹을 지칭한다. 상기 아실 잔기 중의 하나 이상의 탄소는 모 구조에의 결합점이 카보닐인 한 질소, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있다. 예로서 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 아이소부틸릴, t-부톡시카보닐, 벤조일, 벤질옥시카보닐 등이 있다. 저급 아실은 1 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다. 아실알킬은 모 구조에 결합된 알킬기에 아실기가 결합된 잔기를 지칭한다. 예로서 CH<sub>3</sub>C(=O)CH<sub>2</sub>-가 있다. 그러한 잔기들은 "옥소알킬" 잔기로 특정될 수도 있다.
- <73> 아릴 및 헤테로아릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리; O, N 및 S 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 9- 또는

10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템; 또는 O, N 및 S 중에서 선택된 0 내지 3 개의 헤테로원자를 함유하는 트라이사이클릭 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 의미한다. 방향족 6- 내지 14-원 카보사이클릭 고리는 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌을 포함하고, 상기 5- 내지 10-원 방향족 헤테로사이클릭 고리는 예를 들어 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 퓨란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퀴놀살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 포함한다.

- <74> 아릴알킬은 아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로서 벤질, 페닐 등이 있다.
- <75> 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 등은 각 잔기 중의 3 개 이하의 H 원자가 할로젠, 저급알킬, 할로알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시, 카보알콕시(또한 알콕시카보닐이라 칭한다), 카복사아미도(또한 알킬아미노카보닐이라 칭한다), 시아노, 카보닐, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 머캅토, 알킬티오, 설포사이드, 설폰, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 헤테로아릴, 페녹시, 벤질옥시 또는 헤테로아릴옥시로 대체된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 지칭한다. 하기 청구의 범위에서, 메틸렌다이옥시 및 에틸렌다이옥시를 치환체로서 언급하고 있다. 메틸렌다이옥시는 상기 고리 상의 인접한 탄소들에 결합되는 반면, 에틸렌다이옥시는 상기 고리 상의 인접한 탄소들 또는 동일한 탄소에서 결합하여, 스피로디아졸리딘과 유사한 스피로디아옥솔(케탈)을 형성할 수 있다. 다양한 선택들이 화합물 114, 144 및 160에 예시된다.
- <76> "할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <77> "전구약물"이란 용어는 생체 내에서 더 활성으로 되는 화합물을 지칭한다. 생체 내 활성화는 화학 작용에 의해 또는 효소의 매개를 통해 발생할 수 있다. GI 관 중의 미생물 무리가 또한 생체 내 활성화에 기여할 수 있다.
- <78> 변수들의 특성화에서, A 및 B는 한 쌍의 접합된 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타내고 상기 접합된 A/B 고리 시스템은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 0 내지 4 개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 것으로 열거된다. 이들 고리는 완전포화에서 방향족에 이르는 다양한 정도의 불포화를 나타낼 수 있음을 의미한다. 방향족 및 부분적으로 불포화된 고리가 바람직하다.
- <79> 변수들의 특성화에서, 상기 접합된 고리는 변수 정의 목록 중에서 독립적으로 선택된 0 내지 4 개의 치환체로 추가 치환될 수 있는 것으로 열거된다. 하기의 구조는 상기 용어의 의미를 예시한다. 이 예에서, 접합된 고리는 3 개의 치환체, 즉 -CH<sub>3</sub>, -OH 및 옥소로 치환된다:



- <80>
- <81> 본 발명의 화합물이 방사성 표지된 형태로 존재할 수 있음, 즉 상기 화합물이 대개 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있음을 알 것이다. 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성 동위원소들은 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl을 포함한다. 상기 방사성 동위원소 및/또는 다른 원자들의 다른 방사성 동위원소를 함유하는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 삼중 수소, 즉 <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C 방사성 동위원소가 그의 제조 및 검출 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 본 발명의 화학식 Ia 및 화학식 Ic의 방사성 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 편의상, 상기와 같은 방사성 표지된 화합물들을, 방사성 표지되지 않은 시약을 쉽게 입수할 수 있는 방사성 표지된 시약으로 치환시켜 실시예 및 반응식에 개시된 과정들을 수행함으로써 제조할 수 있다.
- <82> 본 발명에 사용되고 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, "화합물"의 인용은 상기 화합물의 염, 용매화물, 공 결정(co-crystal) 및 포접 화합물을 포함함을 의미한다.
- <83> "용매화물"이란 용어는 적합한 용매 분자가 결정 구조 중에 통합된 고체 상태의 화학식 I의 화합물을 지칭한다. 치료 투여용으로 적합한 용매는 투여된 용량에서 생리학적으로 허용 가능하다. 치료 투여용으로 적합한 용매의 예는 에탄올 및 물이다. 물이 용매인 경우, 용매화물을 수화물이라 칭한다. 일반적으로 용매화물은 화합

물을 적합한 용매에 용해시키고 냉각시키거나 항용매를 사용하여 용매화물을 단리시킴으로써 제조된다. 상기 용매화물을 전형적으로는 건조시키거나 주변 조건 하에서 공비증류시킨다. 공 결정은 물성이 그의 순수한 구성성분의 성질들과 다른 독특한 결정 형태를 생성시키도록 배열된 2 개 이상의 별개 분자들의 조합이다. 약학적 공 결정은 최근에 이트라코나졸[Remenar et al., *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8456-8457(2003) 참조] 및 플루옥세틴과 같은 약물의 용해성, 제형 및 생체 이용율의 개선을 위해 상당한 관심의 대상이 되고 있다. 포접 화합물은 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* 19<sup>th</sup> Ed.(1995) volume 1, page 176-177]에 개시되어 있다. 가장 통상적으로 사용되는 포접 화합물은 사이클로텍스트린과의 화합물이며, 미국 특허 제 5,324,718 및 5,472,954 호에 개시된 바와 같은, 첨가제 및 중합체(들)의 존재 또는 부재 하의 천연 및 합성의 모든 사이클로텍스트린 복합체들이 청구의 범위 내에 구체적으로 포함되어 있다. 상기 레밍톤의 문헌 및 상기 '718 및 954 특허의 내용은 본 발명에 참고로 포함된다.

<84> "치료 또는 예방 방법"이란 용어는 지질 질환과 관련된 증상 및/또는 영향으로부터의 개선, 예방 또는 완화를 의미한다. 본 발명에 사용된 "예방"이란 용어는 급성 에피소드의 기선을 제압하거나 둔화시키기 위해 사전에 약물을 투여함을 지칭한다. 의료 분야(본 발명의 방법이 청구하는 것에 관한)의 통상적인 숙련가는 "예방"이란 용어가 절대적인 용어는 아님을 안다. 상기 의료 분야에서 이는 질환의 가능성이나 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한 약물의 예방학적 투여를 지칭하는 것으로 이해되며 이는 출원인의 청구의 범위에서 의도하는 의미이다. 본 발명에 사용된 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함함을 의미한다. 본 출원 전체를 통해서, 다양한 참고문헌들이 언급된다. 이들 발행물의 내용은 내용 전체가 작성된 대로 본 발명에 참고로 포함된다.

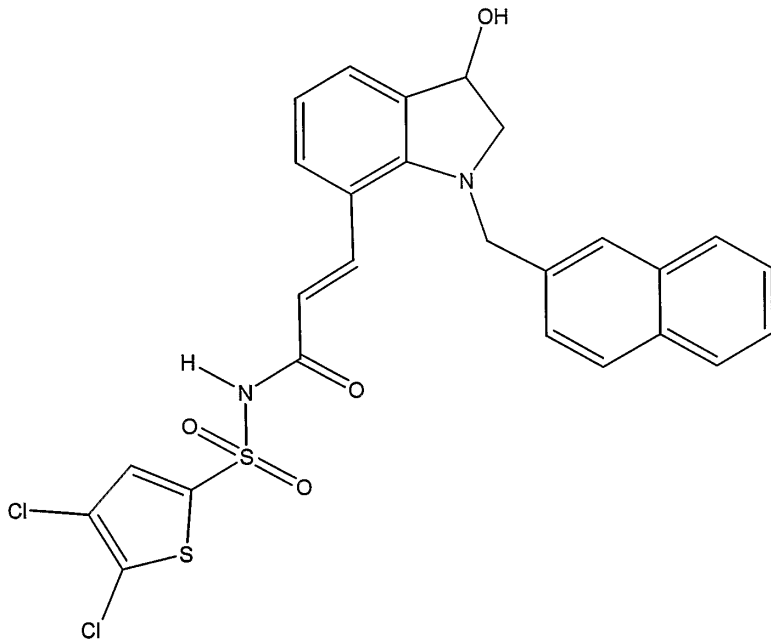
<85> "포유동물"이란 용어는 그의 사전적인 의미로 사용된다. 인간은 포유동물 군에 포함되며, 인간은 치료 방법의 바람직한 피실험자일 것이다.

<86> 입체이성체

<87> 본 발명에 개시된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있으며 따라서 거울상 이성체, 부분입체 이성체 및 다른 입체 이성체 형태들을 생성시킬 수 있다. 각각의 키랄 중심은 절대 입체 화학에 의해(R)- 또는(S)-로서 한정될 수 있다. 본 발명은 상기와 같은 가능한 모든 이성체뿐만 아니라 그의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하고자 한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및(S)-, 또는(D)- 및(L)- 이성체는 키랄 합성단위체(synthons) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나 또는 통상적인 기법을 사용하여 분리시킬 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심들을 함유하는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성체를 모두 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태들도 또한 포함하고자 한다.

<88> 본 발명에 사용된 라세미, 양쪽 스칼레믹(ambiscalemic) 및 스칼레믹 또는 거울상 이성체적으로 순수한 화합물의 그래프 표현을 문헌[Maehr *J. Chem. Ed.* 62, 114-120(1985)]으로부터 취하며; 실선 또는 파선 썸기틀 사용하여 키랄 원소의 절대 배위를 나타내고; 파동 선 및 단일의 가는 선은 생성될 수 있는 결합을 나타내는 임의의 입체화학적 암시의 공언을 가리키며; 굵은 실선 및 파선은 도시된 상대 배위를 가리키지만 라세미 특징을 나타내는 기하학적 디스크립터이고; 썸기형 윤곽선과 점선 또는 파선은 확정되지 않은 절대 배위의 거울상 이성체적으로 순수한 화합물을 나타낸다. 따라서, 화학식 II는 거울상 이성체들의 모든 중간 혼합물과 라세미 혼합물 뿐만 아니라 순수한 거울상 이성체도 포함하는 것을 의미한다:

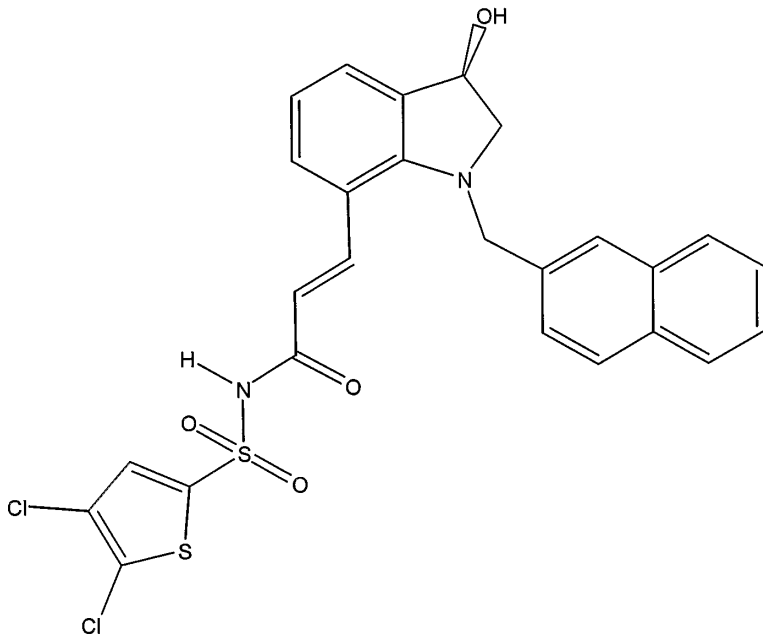
화학식 II



<89>

<90> 반면에 화학식 III은 그 구조의 순수한 거울상 이성체의 어느 하나를 포함하는 것을 의미하며:

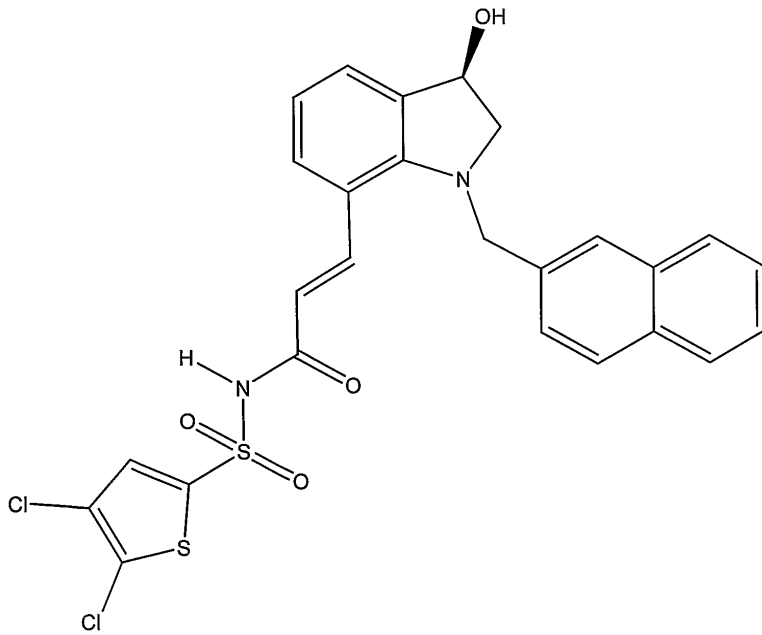
화학식 III



<91>

<92> 화학식 IV는 순수한, 단일, 특정의(S)-거울상 이성체를 나타낸다:

화학식 IV



<93>

<94>

본 발명에 나타난 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 배위는 단지 편의상 선택하며, 달리 명백히 나타내지 않는 한, 특정한 배위를 지시하고자 하지 않는다. 따라서 E로서 임의로 나타낸 탄소-탄소 이중 결합은 Z, E, 또는 상기들의 임의의 비율의 혼합물일 수 있다.

<95>

"보호", "탈보호" 및 "보호된" 작용기와 관련된 용어가 본 출원 전체를 통해 나타난다. 상기와 같은 용어는 당해 분야의 숙련가에 의해 잘 이해되며 일련의 시약에 의한 연속적인 처리를 수반하는 과정들과 관련하여 사용된다. 상기와 관련하여, 보호 그룹은 진행 단계 동안 작용기를 가리는데 사용되는 그룹(그렇지 않으면 반응하게 될 것이며, 상기 반응은 바람직하지 않다)을 지칭한다. 상기 보호 그룹은 상기 단계에서 반응을 방지하지만, 후속적으로 제거되어 원래의 작용기를 노출시킬 수 있다. 상기 제거 또는 "탈보호"는 작용기가 방해가 될 수 있는 반응 또는 반응들의 완료 후에 일어난다. 따라서, 일련의 시약들을 열거하는 경우, 본 발명의 진행에 서와 같이, 통상적인 숙련가는 "보호 그룹"으로서 적합한 그룹들을 쉽게 생각할 수 있다. 상기 목적에 적합한 그룹들은 화학 분야의 표준 교과서, 예를 들어 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991](본 발명에 참고로 인용된다)에 논의되어 있다. 특히 "1,2- 및 1,3-다이올을 포함한, 하이드록실 그룹에 대한 보호란 표제 하의 장(p.10-86)이 주목을 끈다.

<96>

약어 Me, Et, Ph, Tf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트라이플루오로메탄설포닐, 톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 유기 화학자(즉 당해 분야의 통상적인 숙련가)에 의해 사용되는 약어들에 대한 포괄적인 목록이 문헌[the Journal of Organic Chemistry]의 각 권의 제 1 판에 실려있다. 상기 목록(전형적으로는 "약어의 표준 목록"이란 표제 하의 표에 제공됨)은 본 발명에 참고로 인용된다.

<97>

약학적 제형

<98>

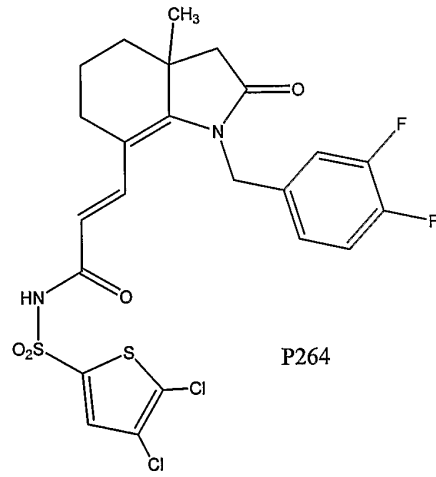
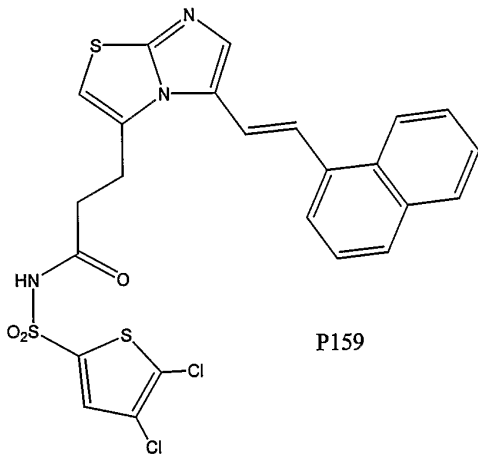
화학식 I 또는 화학식 Ic의 화합물을 원료 화학물질로서 투여할 수도 있지만, 상기를 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 그의 약학적 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 Ic의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 그의 약학적 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 상기 제형의 다른 성분들과 적합하다(compatible)는 의미에서 "허용 가능"해야 하며 그의 수용자에게 해롭지 않아야 한다.

<99>

상기 제형은 경구, 비 경구(피하, 피내, 근육 내, 정맥 내 및 관절 내 포함), 직장 및 국소(피부, 볼, 설 하 및 안 내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 질환에 따라 변할 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 모든 방법은 화학식 I 또는 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용

매화물("활성 성분")을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 조합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은, 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 조합시키고 이어서 필요에 따라 상기 생성물을 목적하는 제형으로 성형함으로써 제조한다.

- <100> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 별도의 단위, 예를 들어 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 교갑(cachets) 또는 정제; 분말(미분 및 나노 입자 분말) 또는 과립; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중 유적형 유화액 또는 유중 수적형 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 큰 환약, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.
- <101> 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압착 정제는 적합한 기계에서 분말 또는 과립과 같은 자유 흐름 형태의 활성 성분을, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 압착시켜 제조할 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 성형하여 제조할 수 있다. 상기 정제들은 임의로 코팅하거나 눈금을 그을 수 있으며 상기 중의 활성 성분이 지속적으로, 또는 지연되거나 조절 방출되도록 제형화할 수 있다.
- <102> 상기 약학 조성물은 "약학적으로 허용 가능한 불활성 담체"를 포함할 수 있으며 상기 표현은 전분, 폴리올, 과립화제, 미정질 셀룰로스, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함하는 하나 이상의 불활성 부형제를 포함함을 의미한다. 경우에 따라, 상기 개시된 조성물의 정제 투여형을 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅할 수 있으며, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 조절 방출 수단을 또한 포함한다.
- <103> 본 발명의 조성물은 또한 다른 치료 성분들, 고결방지제, 보존제, 감미제, 착색제, 풍미제, 건조제, 가소제, 염료 등을 임의로 포함할 수 있다. 임의의 상기와 같은 선택적인 성분은 물론 상기 제형의 안정성을 보장하기 위해서 본 발명의 화합물과 적합하여야 한다.
- <104> 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 경구로 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10 g/일이다. 정제 또는 별도의 단위로 제공되는 다른 제공 형태는 편의상 상기와 같은 투여형 또는 이의 수회 투여형에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다, 예를 들어 0.5 mg 내지 500 mg, 대개는 약 5 mg 내지 200 mg을 함유하는 단위일 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 주치의의 책임일 것이다. 그러나, 사용되는 용량은 다수의 인자들, 예를 들어 환자의 연령 및 성별, 치료하려는 정확한 질환, 및 그의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 투여 회수는 상기 투여형의 개별적인 화합물 및 제형의 약동학에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 최적화될 수 있다(예를 들어 조절 또는 연장 방출 정제, 장 코팅 등).
- <105> 복합 요법을 각각 별도로 제형화되고 투여되는 2 개 이상의 작용제를 투여하거나, 또는 2 개 이상의 작용제를 단일 제형으로 투여함으로써 성취할 수 있다. 다른 조합들도 또한 복합 요법에 의해 포함된다. 예를 들어, 2 개의 작용제를 함께 제형화하고 제 3의 작용제를 함유하는 별도의 제형과 함께 투여할 수 있다. 상기 복합 요법에서 2 개 이상의 작용제를 동시에 투여할 수 있지만, 반드시 동시 투여할 필요는 없다.
- <106> 본 발명의 대략 삼백 종의 대표 화합물이 합성되었다. 그들의 구조를 하기 표 1 내지 2에 보인다. 이들 표에서, 대쉬는 직접 결합을 의미한다. 따라서, 예로서, X2 및 X6이 직접 결합인 화합물 P159는 이미다졸로티아졸(즉 한 쌍의 접합된 5-원 고리)이다. 포화 또는 불포화는 수소 계수에 의해 지시되며; 따라서 화합물 P264는 헥사하이드로인돌-2-온이다:



<107>

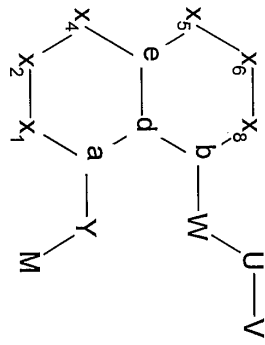


표 1의 화합물은, 화합물 P159(U=-HNSO2-일 때 'd'=N이다) 및 화합물 P153('d'=[C]이고 U=NH2이다)를 제외하고 'd'=[C]이고 U=-NHSO2-이다.

【표 1】

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4  | X5 | X6 | X8 | Y     | -W(C=O)-   | M              | a | b | e | V           |
|-----------|-------|----|-----|----|----|----|-------|------------|----------------|---|---|---|-------------|
| P001      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P002      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | Ph             | N | C | C | 2-Thiophene |
| P003      | CH2   | -  | CH2 | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P004      | C(=O) | CH | CH  | CH | CH | CH | CH2   | OCH2C(=O)  | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P005      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | C(=O) | CH=CHC(=O) | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P006      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | (2-CF3)Ph      | N | C | C | 2-Thiophene |
| P007      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | (3-CF3)Ph      | N | C | C | 2-Thiophene |
| P008      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | [2,5-(CH3)2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene |
| P009      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | [3,4-(CH3)2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene |
| P010      | CH    | -  | CH  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O) | [2,6-Cl2]Ph    | N | C | C | 2-Thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2  | X4 | X5  | X6  | X8    | Y    | -W(C=O)-    | M              | a | b | e | V           |
|-----------|-------|-----|----|-----|-----|-------|------|-------------|----------------|---|---|---|-------------|
| P011      | CH    | -   | CH | CH  | CH  | CH    | CH2  | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph    | N | C | C | 2-Thiophene |
| P012      | CH    | CH  | CH | CH  | CH  | C(=O) | OCH2 | CH2C(=O)    | 2-Naph         | C | N | C | 2-Thiophene |
| P015      | CH    | CH  | CH | CH2 | CH2 | CH2   | OCH2 | CH2C(=O)    | 2-Naph         | C | N | C | 2-Thiophene |
| P016      | CH    | -   | CH | CH  | CH  | CH    | CH2  | CH=CHC(=O)  | 2-Naph         | N | C | C | CF3         |
| P017      | CH    | -   | CH | CH  | CH  | CH    | CH2  | CH=CHC(=O)  | (4-OCH3)Ph     | N | C | C | 2-Thiophene |
| P018      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P019      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | NC(=O)C(=O) | 2-Naph         | N | C | C | 2-Thiophene |
| P020      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [3,4-(CH3)2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene |
| P021      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [2,5-(CH3)2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene |
| P022      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | Ph             | N | C | C | 2-Thiophene |
| P023      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [4-CH3]Ph      | N | C | C | 2-Thiophene |
| P024      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [4-F]Ph        | N | C | C | 2-Thiophene |
| P025      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [4-Cl]Ph       | N | C | C | 2-Thiophene |
| P026      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [4-OCF2]Ph     | N | C | C | 2-Thiophene |
| P027      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [4-OCF3]Ph     | N | C | C | 2-Thiophene |
| P028      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [3-OCF3]Ph     | N | C | C | 2-Thiophene |
| P029      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [3-CF3]Ph      | N | C | C | 2-Thiophene |
| P030      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [3-OCH3]Ph     | N | C | C | 2-Thiophene |
| P031      | C(=O) | CH2 | O  | CH  | CH  | CH    | CH2  | OCH2C(=O)   | [2-CF3]Ph      | N | C | C | 2-Thiophene |
| P034      | CH    | -   | CH | N   | -   | CH    | CH2  | CH=CHC(=O)  | 2-Naph         | N | C | N | 2-Thiophene |
| P035      | CH    | -   | CH | CH  | CH  | CH    | CH2  | CH=CHC(=O)  | [3,4-OCH2O]Ph  | N | C | C | 2-Thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1     | X2  | X4      | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M                        | a | b | e | V              |
|-----------|--------|-----|---------|----|----|----|-----|------------|--------------------------|---|---|---|----------------|
| P036      | CH     | -   | CH      | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,5-OCH3]2Ph            | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P037      | C(CH3) | -   | N       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P038      | CH     | -   | CH      | CH | CH | CH | CH2 | CH2-OC(=O) | 2-Naphth                 | N | C | C | [4-Me]Ph       |
| P039      | C(=O)  | CH2 | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [3,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P040      | C(=O)  | CH2 | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [2,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P041      | C(=O)  | CH2 | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [3,5-(OCH3)2]Ph          | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P042      | C(=O)  | CH2 | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [3,4-(=N-O-N=)Ph         | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P043      | CH     | -   | CH      | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | (2-Ph)Ph                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P045      | CH2    | -   | CH2     | CH | CH | CH | SO2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P046      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P047      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                 | N | C | C | [2-MeO-5-Br]Ph |
| P048      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                 | N | C | C | CF3            |
| P049      | C(=O)  | CH2 | O       | CH | CH | CH | CH2 | NHCH2C(=O) | 2-Naphth                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P050      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [3,4-OCH2O-]Ph           | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P051      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [3,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P052      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [2,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P053      | C(=O)  | -   | O       | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [2,5-Me2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P054      | CH     | -   | CH      | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 3-Pyridyl                | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P055      | CH     | -   | CH      | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-[3,5-Me2-4-OMe]Pyridyl | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P056      | CH     | -   | C(CH3)  | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P057      | CH     | -   | C(CH3)  | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                 | N | C | C | 2-Thiophene    |
| P058      | C(=O)  | -   | CH(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-CI2]Ph              | N | C | C | 2-Thiophene    |

<111>

<112>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4              | X5 | X6 | X8 | Y     | -W(C=O)-    | M           | a | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|-----------------|----|----|----|-------|-------------|-------------|---|---|---|--------------------------|
| P059      | C(=O) | -  | CH(CH3)         | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P060      | CH    | -  | CH              | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P061      | CH    | -  | CH              | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P062      | CH    | -  | C(CH2OH)        | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P063      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P064      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P065      | C(=O) | -  | CH(CH3)         | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P066      | C(=O) | -  | CH(CH3)         | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P067      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P068      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CF | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P069      | CH    | -  | C(CH=O)         | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P070      | CH    | -  | C(CH2OH)<br>H3) | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P071      | CH    | -  | NH              | CH | CH | CH | C(=O) | OCH2C(=O)   | 2-Naphth    | C | C | C | 2-Thiophene              |
| P072      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CH | CH | CH2   | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P073      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CH | CH | CH2   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth    | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P074      | CH    | -  | CH              | CH | CH | CH | CH2   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P075      | CH    | -  | NH              | CH | CH | CH | CH2   | OCH2C(=O)   | 2-Naphth    | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P077      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CF | CH | CH2   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P079      | CH    | -  | C(CH3)          | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P083      | C(=O) | -  | C(OCH2C<br>H2O) | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N | C | C | 2-Thiophene              |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4                       | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-    | M  | a | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|--------------------------|----|----|----|-----|-------------|--|---|---|---|--------------------------|
| P084      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | Phenyl   | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P085      | CH    | -  | C[C(CH3)=O]              | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P086      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2-Cl]Ph   | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P087      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,4-Cl2]Ph  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P088      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,5-F2]Ph   | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P089      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2-Cl-4,5-OC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O-]Ph                               | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P090      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C | Phenyl                   |
| P091      | CH    | -  | C[C(CH3) <sub>2</sub> ]  | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P092      | CH    | -  | C[C(CH3) <sub>2</sub> ]  | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P093      | C(=O) | -  | CH[C(CH3) <sub>3</sub> ] | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P094      | CH    | -  | NH                       | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth   | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P095      | CH    | -  | NH                       | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth   | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P096      | C(=O) | -  | C(=O)                    | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth   | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P097      | C(=O) | -  | C[OCH2C(H2O)]            | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth   | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P098      | CH    | -  | N(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth   | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P099      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Quinoliny  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P100      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Pyridinyl  | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P101      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,4-OC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O-]Ph                                    | N | C | C | 2-Thiophene              |
| P102      | CH    | -  | C(CH3)                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [[2,3-OC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )-5-F]Ph | N | C | C | 2-Thiophene              |

<115>

>116>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4              | X5    | X6 | X8     | Y   | -W(C=O)-    | M           | a  | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|-----------------|-------|----|--------|-----|-------------|-------------|----|---|---|--------------------------|
| P103      | CH    | -  | C(CH3)          | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,4-F2]Ph  | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P104      | C(=O) | -  | C(OH)CF3        | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P105      | C(=O) | -  | NH              | CH    | CH | CH     | CH2 | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P106      | C(=O) | -  | N(CH3)          | CH    | CH | CH     | CH2 | CH2CH2C(=O) | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P107      | C(=O) | -  | CH(CH3)         | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-C12]Ph | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P108      | C(=O) | -  | C(OCH2C<br>H2O) | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-C12]Ph | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P109      | CH    | -  | C(CH3)          | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 3-Pyridinyl | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P110      | C(=O) | -  | C(Br)CH3        | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P111      | C(=O) | -  | C(OH)CH3        | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P112      | C(=O) | -  | CHCH3           | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P113      | C(=O) | -  | C(=O)           | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-C12]Ph | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P114      | C(=O) | -  | C(OCH2C<br>H2O) | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P115      | C(=O) | -  | C(=O)           | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphth    | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P116      | N     | -  | NH              | C(=O) | -  | N(CH3) | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-C12]Ph | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P117      | N     | -  | NH              | C(=O) | -  | N(CH3) | CH2 | CH2CH2C(=O) | [2,4-C12]Ph | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P118      | CH    | -  | C(CH3)          | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,4-C12]Ph | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P119      | CH    | -  | C(CH3)          | CH    | CH | CH     | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3-CF3]Ph   | N  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

<117>

>118>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4                   | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M   | a | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|----------------------|----|----|----|-----|------------|---|---|---|---|--------------------------|
| P120      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph                                   | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P121      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | {2-[5,6-(OCH3)2]-<br>Pyridinyl}<br>Phenyl | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P122      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) |   | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P123      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2-Cl]Ph                                  | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P124      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,6-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P125      | CH    | -  | C(CH3)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2-Pn]Ph                                  | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P126      | C(=O) | -  | C(NH)CH2<br>CH2S)    | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P127      | C(=O) | -  | CH2                  | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P128      | C(=O) | -  | C(OH)CH2<br>C(=O)CH3 | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P129      | CH    | -  | CH                   | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P130      | C(=O) | -  | CH(OH)               | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P131      | C(=O) | -  | C(CH3)2              | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P132      | C(=O) | -  | CF2                  | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P133      | C(=O) | -  | C(OH)CH3             | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P134      | C(=O) | -  | C(OH)CH2<br>NO2      | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph                               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물 번호 | X1    | X2 | X4     | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M                   | a      | b | e | V                        |
|--------|-------|----|--------|----|----|----|-----|------------|---------------------|--------|---|---|--------------------------|
| P135   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph          | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P136   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,5-F2]Ph          | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P137   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-Cl]Ph            | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P138   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,5-Me2]Ph         | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P139   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-OCH2O-]Ph      | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P140   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-OCF3]Ph          | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P141   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,5-(OCH3)2]Ph     | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P142   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-OCH3]Ph          | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P143   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-OCF3]Ph          | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P144   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 4-Tetrahydropyranyl | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P145   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-OCHF2]Ph         | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P146   | CH    | -  | C(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Quinoliny         | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P147   | CH    | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth            | C      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P148   | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth            | C(CH3) | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P149   | CH    | -  | N      | CH | CH | CH | CH2 | OCH2C(=O)  | [2,4-Cl2]Ph         | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

<121>

<122>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4      | X5 | X6 | X8 | Y     | -W(C=O)-      | M        | a      | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|---------|----|----|----|-------|---------------|----------|--------|---|---|--------------------------|
| P150      | CH    | -  | NH      | CH | CH | CH | SO2   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | C      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P151      | CH    | -  | NH      | CH | CH | CH | S     | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | C      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P152      | CH    | -  | N       | CH | CH | CH | CH2   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P154      | C(=O) | -  | N(CH3)  | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth | CH     | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P155      | C(=O) | -  | NH      | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth | CH     | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P156      | C(=O) | -  | N(CH3)  | CH | CH | CH | CH2   | CH2CH2C(=O)   | 2-Naphth | C(CH3) | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P157      | C(=O) | -  | NH      | CH | CH | CH | CH2   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | CF     | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P158      | C(=O) | -  | NH      | CH | CH | CH | CH2   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | CH     | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P159      | CH    | -  | N       | S  | -  | CH | CH=CH | CH2CH2C(=O)   | 2-Naphth | C      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P160      | C(=O) | -  | CF(CH3) | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth | N      | C | C | 2-Thiophene              |
| P161      | C(=O) | -  | CF(CH3) | CH | CH | CH | CH2   | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth | N      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P162      | CH    | -  | NH      | CH | CH | CH | CH2   | OCH(CH3)C(=O) | 2-Naphth | C      | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P163      | CH    | -  | NH      | CH | CH | CH | SO2   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth | C      | C | C | 2-Thiophene              |

<123>

<124>

표 1 계속

| 화합물 번호 | X1    | X2 | X4  | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-      | M               | a | b | e | V                        |
|--------|-------|----|-----|----|----|----|-----|---------------|-----------------|---|---|---|--------------------------|
| P164   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Quinoliny     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P165   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | [2,4-(CH3)2]Ph  | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P166   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth        | C | C | C | 2-Thiophene              |
| P167   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | [3,4-(OCH3)2]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P168   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | [2-Cl-4-F]Ph    | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P169   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)     | 2-Quinoliny     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P170   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)     | [3,4-(OCH3)2]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P171   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | CH2 | OC(CH3)2C(=O) | 2-Naphth        | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P172   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)     | [2,4-(CH3)2]Ph  | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P173   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | [4-Cl]Ph        | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P174   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth        | C | C | C | 5-Chloro-2-thiophene     |
| P175   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth        | C | C | C | Phenyl                   |
| P176   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth        | C | C | C | [2,5-OCH3]2]Ph           |
| P177   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | 2-Naphth        | C | C | C | [3,5-Cl2]Ph              |
| P178   | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)     | [3,4-Cl2]Ph     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P179   | C(=O) | -  | CH2 | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth        | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P180   | C(=O) | -  | CF2 | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O)    | 2-Naphth        | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4 | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-  | M                         | a | b | e | V                        |
|-----------|----|----|----|----|----|----|-----|-----------|---------------------------|---|---|---|--------------------------|
| P181      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Benzoxazole             | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P182      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Benzothiazole           | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P183      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [2-Cl]Ph                 |
| P184      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [3-Cl]Ph                 |
| P185      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [4-OCH3]Ph               |
| P186      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [3,5-Cl2]Ph              |
| P187      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | 5-Chloro-2-thiophene     |
| P188      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | Phenyl                   |
| P190      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | [4-Cl]Ph                  | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P191      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [2-Cl]Ph                 |
| P192      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [3-Cl]Ph                 |
| P193      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | [4-OCH3]Ph               |
| P194      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | [2,5-(OCH3)2]Ph           | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P195      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-(1-Methylbenzimidazole) | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P196      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O) | 2-Benzothiazole           | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P197      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | [2,4-F2]Ph                | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P198      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | Phenyl                    | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P199      | CH | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O) | 2-Naphth                  | C | C | C | 4-1,3,5-(CH3)2]isoxazole |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4  | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M               | a | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|-----|----|----|----|-----|------------|-----------------|---|---|---|--------------------------|
| P200      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [4-OCH3]Ph      | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P201      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Pyridinyl     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P202      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2,5-(OCH3)2]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P203      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth        | C | C | C | 4-[3,5-(CH3)2]isoxazole  |
| P204      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [3,4-C12]Ph     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P205      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [2,4-C12]Ph     | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P206      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2,4-F2]Ph      | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P207      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | Phenyl          | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P208      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [3-OMe]Ph       | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P209      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [3,4-F2]Ph      | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P210      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [4-OMe]Ph       | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P211      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Pyrimidinyl   | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P212      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [2-OMe]Ph       | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P213      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [2-Cl]Ph        | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P214      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Naphth        | C | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P215      | CH    | -  | NH  | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Naphth        | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P216      | C(=O) | -  | CF2 | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph     | N | C | C | 2-Thiophene              |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4     | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M                               | a  | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|--------|----|----|----|-----|------------|---------------------------------|----|---|---|--------------------------|
| P217      | C(=O) | -  | CH2    | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                        | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P218      | C(=O) | -  | CF2    | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                        | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P219      | C(=O) | -  | CH2    | CH | CH | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph                     | N  | C | C | 2-Thiophene              |
| P220      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Imidazolyl                    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P221      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Pyridinyl                     | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P222      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2-OMe]Ph                       | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P223      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P224      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P225      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [4-F]Ph                  |
| P226      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P227      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 5-[1-Methyltetrazolyl]          | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P228      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 3-[1,2,4-Triazolyl]             | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P229      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P230      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | 2-[5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl] | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4 | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M                               | a  | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|----|----|----|----|-----|------------|---------------------------------|----|---|---|--------------------------|
| P231      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-[5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl] | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P232      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2-Cl]Ph                        | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P233      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | S   | OCH2C(=O)  | [4-NHC(=O)CH3]Ph                | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P234      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2-Cl-4-F]Ph                    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P235      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [4-NHC(=O)CH3]Ph                | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P236      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [4-F]Ph                  |
| P237      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                        | C  | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P238      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | [2,4-Cl2]Ph                     | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P239      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 5-[1-Methyltetrazolyl]          | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P240      | CH    | -  | NH | CH | CH | CH | SO2 | OCH2C(=O)  | 3-[1,2,4-Triazolyl]             | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P241      | C(=O) | -  | NH | CH | CH | CH | NH  | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                        | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4     | X5 | X6 | X8 | Y       | -W(C=O)-   | M           | a  | b | e | V                        |
|-----------|-------|----|--------|----|----|----|---------|------------|-------------|----|---|---|--------------------------|
| P242      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | NH      | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P243      | CH    | -  | NH     | CH | CH | CH | S       | OCH2C(=O)  | 2-Naphth    | C  | C | C | CF3                      |
| P244      | C(=O) | -  | NH     | CH | CH | CH | N       | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P245      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | N       | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P246      | CH    | -  | O      | CH | CH | CH | S       | OCH2C(=O)  | 2-Naphth    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P247      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | NHC(=O) | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P248      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | SO2     | OCH2C(=O)  | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P249      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | NSO2    | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P250      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | N       | CH=CHC(=O) | [2,4-CI2]Ph | C  | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P251      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | NHSO2   | CH=CHC(=O) | 2-Naphth    | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P252      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH | CH | CH | NH      | CH=CHC(=O) | [2,4-CI2]Ph | CH | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1    | X2 | X4     | X5  | X6  | X8  | Y       | -W(C=O)-   | M                            | a  | b | e          | V                            |
|-----------|-------|----|--------|-----|-----|-----|---------|------------|------------------------------|----|---|------------|------------------------------|
| P253      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                     | N  | C | C(CH<br>3) | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P254      | CH    | -  | O      | CH  | CH  | CH  | SO2     | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                     | C  | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P255      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NHC(=O) | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                     | CH | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P256      | CH    | -  | O      | CH  | CH  | CH  | SO      | OCH2C(=O)  | 2-Naphth                     | C  | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P257      | N     | -  | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NHC(=O) | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                     | C  | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P258      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NH      | OCH2C(=O)  | [3,4-C12]Ph                  | CH | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P259      | CH    | -  | O      | CH  | CH  | CH  | S       | OCH2C(=O)  | 2-[1-<br>Ethylbenzimidazole] | C  | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P260      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [3-OMe]Ph                    | N  | C | C(CH<br>3) | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P262      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [3-F]Ph                      | N  | C | C(CH<br>3) | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P263      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph                      | N  | C | C(CH<br>3) | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P264      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N  | C | C(CH<br>3) | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P265      | C(=O) | -  | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | O       | CH=CHC(=O) | 2-Naphth                     | CH | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |
| P266      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N  | C | C(CH<br>3) | [3,5-C12]Ph                  |
| P267      | C(=O) | -  | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2     | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N  | C | C(CH<br>3) | [2,4,5-F3]Ph                 |
| P268      | C(=O) | -  | NH     | CH  | CH  | CH  | NH      | CH=CHC(=O) | [3,4-C12]Ph                  | CH | C | C          | 4,5-Dichloro-2-<br>thiophene |

표 1 계속

| 화학물<br>번호 | X1  | X2  | X4     | X5  | X6  | X8  | Y   | -W(C=O)-   | M           | a  | b | e      | V                        |
|-----------|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|------------|-------------|----|---|--------|--------------------------|
| P269      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphthyl  | N  | C | C(CH3) | [4-OCF3]Ph               |
| P270      | C=O | -   | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [2,4-F2]Ph  | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P271      | C=O | -   | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [3,4-Cl2]Ph | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P272      | C=O | -   | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P273      | CH2 | CH2 | CH2    | CH  | CH  | CH  | C=O | OCH2C(=O)  | OC(CH3)3    | N  | C | C      | 2-Thiophene              |
| P274      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N  | C | C(CH3) | [4-F]Ph                  |
| P275      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N  | C | C(CH3) | [2,4,5-F3]Ph             |
| P276      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N  | C | C(CH3) | 2-Thiophene              |
| P277      | CH  | -   | N(CH3) | CH  | CH  | CH  | O   | CH=CHC(=O) | 2-Naphthyl  | C  | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P278      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N  | C | C(CH3) | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P279      | C=O | -   | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N  | C | C(CH3) | 5-Chloro-2-thiophene     |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1  | X2 | X4  | X5     | X6  | X8  | Y   | -W(C=O)-   | M           | a  | b | e      | V                        |
|-----------|-----|----|-----|--------|-----|-----|-----|------------|-------------|----|---|--------|--------------------------|
| P280      | C=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph | N  | C | C(CH3) | [3,5-C12]Ph              |
| P281      | C=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph | N  | C | C(CH3) | [3-C1]Ph                 |
| P282      | C=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph | N  | C | C(CH3) | [3,5-F2]Ph               |
| P283      | C=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph | N  | C | C(CH3) | [3,4-F2]Ph               |
| P284      | CH  | CH | CH  | N(CH3) |     | N   | O   |            | 2-Naphthyl  | C  | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P285      | O=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-C1]Ph    | N  | C | C(CH3) | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P286      | C=O | -  | NH  | CH     | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [3,5-C12]Ph | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P287      | C=O | -  | NH  | CH     | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P288      | C=O | -  | NH  | CH     | CH  | CH  | NH  | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | CH | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P290      | CH  | CH | CH  | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-C12]Ph | C  | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P291      | CH  | CH | CH  | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [2,3-C12]Ph | C  | C | C      | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P292      | CH  | CH | CH  | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-C12]Ph | C  | C | C      | [2,4,5-F3]Ph             |
| P293      | CH  | CH | CH  | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-C12]Ph | C  | C | C      | [3,4-F2]Ph               |
| P294      | C=O | -  | CH2 | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph     | N  | C | C(CH3) | [3,4-F2]Ph               |

<141>

>142>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1  | X2 | X4  | X5                  | X6  | X8  | Y   | -W(C=O)-   | M                        | a | b | e                   | V                         |
|-----------|-----|----|-----|---------------------|-----|-----|-----|------------|--------------------------|---|---|---------------------|---------------------------|
| P295      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph                  | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,5-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P296      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,3-C <sub>12</sub> ]Ph | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [2,4,5-F <sub>3</sub> ]Ph |
| P297      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,3-C <sub>12</sub> ]Ph | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P298      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,3-C <sub>12</sub> ]Ph | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,5-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P299      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,3-C <sub>12</sub> ]Ph | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | 4,5-Dichloro-2-thiophene  |
| P300      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph                  | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [2,4,5-F <sub>3</sub> ]Ph |
| P301      | CH  | CH | CH  | N(CH <sub>3</sub> ) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-C <sub>12</sub> ]Ph | C | C | C                   | [2,4,5-F <sub>3</sub> ]Ph |
| P302      | CH  | CH | CH  | N(CH <sub>3</sub> ) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-C <sub>12</sub> ]Ph | C | C | C                   | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P303      | CH  | CH | CH  | N(CH <sub>3</sub> ) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-C <sub>12</sub> ]Ph | C | C | C                   | 4,5-Dichloro-2-thiophene  |
| P304      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph  | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P305      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph  | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,5-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P306      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-MeO]Ph                | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [2,4,5-F <sub>3</sub> ]Ph |
| P307      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-MeO]Ph                | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,5-F <sub>2</sub> ]Ph   |
| P308      | C=O | -  | CH2 | CH2                 | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O) | [3-MeO]Ph                | N | C | C(CH <sub>3</sub> ) | [3,4-F <sub>2</sub> ]Ph   |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4     | X5     | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M           | a | b | e | V                        |
|-----------|----|----|--------|--------|----|----|-----|------------|-------------|---|---|---|--------------------------|
| P309      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-Cl]Ph    | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P310      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-Cl]Ph    | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P311      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-Cl]Ph    | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P312      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph     | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P313      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P314      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph     | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P315      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P316      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph     | N | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P317      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | N | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P318      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P319      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P320      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P321      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [3,4-F2]Ph  | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P322      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-F]Ph     | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P323      | CH |    | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P324      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-F2]Ph  | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P325      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-F2]Ph  | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4     | X5     | X6 | X8 | Y   | -M(C=O)-   | M            | a | b | e | V                        |
|-----------|----|----|--------|--------|----|----|-----|------------|--------------|---|---|---|--------------------------|
| P326      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [2,4-F2]Ph   | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P327      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CD2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph  | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P328      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3-C1-4-F]Ph | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P329      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3-C1-4-F]Ph | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P330      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [3-C1-4-F]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P331      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-3-F]Ph | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P332      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-3-F]Ph | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P333      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-3-F]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P334      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | 2-Naphthyl   | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P335      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph  | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P336      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-C12]Ph  | N | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P337      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-2-F]Ph | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P338      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-2-F]Ph | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P339      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [4-C1-2-F]Ph | C | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P340      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [2-C1-4-F]Ph | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P341      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | [2-C1-4-F]Ph | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1  | X2 | X4     | X5     | X6  | X8  | Y   | -W(C=O)-    | M            | a | b | e            | V                        |
|-----------|-----|----|--------|--------|-----|-----|-----|-------------|--------------|---|---|--------------|--------------------------|
| P342      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | [2-Cl-4-F]Ph | C | C | C            | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P343      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl   | C | C | C            | [2,4,5-F3]Ph             |
| P344      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C(CO<br>2Et) | [2,4,5-F3]Ph             |
| P345      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C(CO<br>2Et) | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P346      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C(CO<br>2Et) | [3,4-F2]Ph               |
| P347      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | [3,4-Cl2]Ph  | C | C | C            | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P348      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | N   | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C            | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P349      | CH  | -  | C(CD3) | CH     | CF  | CH  | CD2 | CH=CHC(=O)  | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C            | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P350      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | C(=O)       | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C            | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P351      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl   | C | C | C            | [4-F]Ph                  |
| P352      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl   | C | C | C            | [2-Cl]Ph                 |
| P353      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl   | C | C | C            | [3-Cl]Ph                 |
| P354      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | C(=O)-C(=O) | [2,4-Cl2]Ph  | N | C | C            | [2,4,5-F3]Ph             |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4     | X5     | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-    | M                       | a | b | e | V                |
|-----------|----|----|--------|--------|----|----|-----|-------------|-------------------------|---|---|---|------------------|
| P355      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [3,4-CI2]Ph      |
| P356      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2,4-CI2]Ph      |
| P357      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [3,5-CI2]Ph      |
| P358      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2,4-F2]Ph       |
| P359      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2,5-F2]Ph       |
| P360      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2,6-F2]Ph       |
| P361      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [3,5-F2]Ph       |
| P362      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl              | C | C | C | [3,4-F2]Ph       |
| P363      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [3-F]Ph          |
| P364      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2-F]Ph          |
| P365      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [4-Cl]Ph         |
| P366      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [4-OCH3]Ph       |
| P367      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3-OCH3]Ph              | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph     |
| P368      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3-OCH3]Ph              | N | C | C | [3,4-F2]Ph       |
| P369      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 4-[3,5-(CH3)2]isoxazole | N | C | C | [3,4-F2]Ph       |
| P370      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | 4-[3,5-(CH3)2]isoxazole | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph     |
| P371      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | [3-OCH3]Ph              | C | C | C | [3,4-F2]Ph       |
| P372      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | [3-OCH3]Ph              | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph     |
| P373      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl              | C | C | C | [2,3,4,5,6-F5]Ph |

<151>

>152>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4     | X5     | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-    | M               | a | b | e | V                        |
|-----------|----|----|--------|--------|----|----|-----|-------------|-----------------|---|---|---|--------------------------|
| P374      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,5-(OCH3)2]Ph | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P375      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3,5-(OCH3)2]Ph | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P376      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 6-quinoliny     | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P377      | CH | CH | CH     | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O)  | 6-quinoliny     | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P378      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl      | C | N | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P379      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl      | C | N | C | [3,4-F2]Ph               |
| P380      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl      | C | N | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P381      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl      | C | N | C | [3-Cl]Ph                 |
| P382      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph     | C | N | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P383      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph     | C | N | C | [3,4-F2]Ph               |
| P384      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph     | C | N | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P385      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [2,4-Cl2]Ph     | C | N | C | [3-Cl]Ph                 |
| P386      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [3,4-Cl2]Ph     | C | N | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P387      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [3,4-Cl2]Ph     | C | N | C | [3,4-F2]Ph               |
| P388      | CH | CF | CH     | C(CH3) | -  | CH | O   | CH2CH2C(=O) | [3,4-Cl2]Ph     | C | N | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P389      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [2-Cl]Ph        | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P390      | CH | -  | C(CH3) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O)  | [3-Cl]Ph        | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1 | X2 | X4       | X5     | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M                      | a | b | e | V                        |
|-----------|----|----|----------|--------|----|----|-----|------------|------------------------|---|---|---|--------------------------|
| P391      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [4-CN]Ph               | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P393      | CH | CH | CH       | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | 2-Quinoxaliny          | C | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P394      | CH | CH | CH       | N(CH3) | -  | CH | O   | CH=CHC(=O) | 2-Quinoxaliny          | C | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P395      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P396      | CH | -  | C(CHO)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph            | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P397      | CH | -  | C(CH2OH) | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph            | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P398      | CH | -  | C(CO2H)  | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | [2,4-Cl2]Ph            | N | C | C | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P399      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P400      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [3,4-F2]Ph               |
| P401      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [3-F]Ph                  |
| P402      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [2,4,5-F3]Ph             |
| P403      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [4-F]Ph                  |
| P404      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [3,5-F2]Ph               |
| P405      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [4-Cl]Ph                 |
| P406      | CH | -  | C(CH3)   | CH     | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | Imidazol[1,2a]pyridiny | N | C | C | [3,4-Cl2]Ph              |

<155>

>156>

표 1 계속

| 화합물<br>번호 | X1  | X2 | X4     | X5     | X6  | X8  | Y   | -W(C=O)-    | M                            | a | b  | e      | V                        |
|-----------|-----|----|--------|--------|-----|-----|-----|-------------|------------------------------|---|----|--------|--------------------------|
| P407      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | Imidazo[1,2a]pyridinyl<br>2- | N | C  | C      | [2,5-F2]Ph               |
| P408      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | Imidazo[1,2a]pyridinyl<br>2- | N | C  | C      | [3,5-Cl2]Ph              |
| P409      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | Imidazo[1,2a]pyridinyl<br>2- | N | C  | C      | [2-F]Ph                  |
| P410      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2CH2C(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N | CH | C(CH3) | [2,4,5-F3]Ph             |
| P411      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2CH2C(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N | C  | C(CH3) | [2,4,5-F3]Ph             |
| P412      | CH  | CH | CH     | N(CH3) | -   | CH  | O   | CH2CH2C(=O) | 2-Naphthyl                   | C | C  | C      | [2,4,5-F3]Ph             |
| P413      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | Imidazo[1,2a]pyridinyl<br>2- | N | C  | C      | [2,4-F2]Ph               |
| P414      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2CH2C(=O) | [3-OC(CH3)Ph                 | N | C  | C(CH3) | [2,4,5-F3]Ph             |
| P415      | C=O | -  | CH2    | CH2    | CH2 | CH2 | CH2 | CH2CH2C(=O) | [3,4-F2]Ph                   | N | CH | C(CH3) | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P416      | C=O | -  | CH2    | CH     | CH  | CH  | CH2 | CH=CHC(=O)  | 2-Naphthyl                   | N | C  | C      | [2,4,5-F3]Ph             |
| P417      | CH  | -  | C(CH3) | CH     | CF  | CH  | CH2 | C(=O)       | [2,4-Cl2]Ph                  | N | C  | C      | [3,4-F2]Ph               |

**【표 2】**

| 화합물 번호<br>P(x) | X1 | X2 | X4     | X5 | X6 | X8 | Y   | -W(C=O)-   | M        | U             | V                        |
|----------------|----|----|--------|----|----|----|-----|------------|----------|---------------|--------------------------|
| P76            | CH | -  | C(CH3) | CH | CF | CH | CH2 | CH=CHC(=O) | 2-Naphth | N(CH3)SO2     | 4,5-Dichloro-2-thiophene |
| P44            | CH | -  | CH     | CH | CH | CH | CH2 | CH2-OC(=O) | 2-Naphth | NH(P=O)(OEt)2 | -                        |

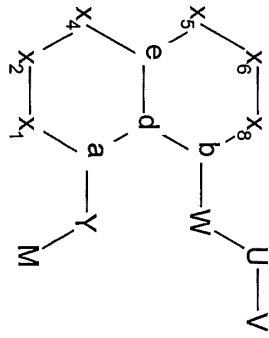


표 2에서, 'a'=[N]이며, 'b'='e'='d'=[C]이다.

<159>

<160>

문헌[Abramovitz et al., Bioch. Biophys. Acta, 1473, 285-293(2000)]의 방법에 따라 프로스타노이드 EP3 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 결합에 대해 분석하였다. 차트 1의 컬럼 2에 그 활성을 나타내었다. IC<sub>50</sub> < 1 μM인 화합물은 +++으로 나타내고; IC<sub>50</sub>이 1 내지 10 μM인 화합물은 ++으로 나타내며; IC<sub>50</sub> > 10 μM인 화합물은 +으로 나타낸다. 표 1 및 표 2 중의 예들은 모두 합성되었으며, EP3 수용체 결합에 대해 특성화되고 시험되었다.

<161> 생체 외 혈소판 응집에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 분석하였다. 인간 혈소판을 사용한 실험에서, 밤새 금식시킨 인간 제공자로부터 전혈을 추출하였다. 각 실험은 단일의 개인으로부터의 혈액을 사용하여 수행하였다. 설치류 혈소판을 사용한 실험에서, 아이소플루란(Abbott) 마취 하에 암컷 마우스 또는 수컷 래트의 심장으로부터 전혈을 채혈하였다. 래트 및 마우스 실험의 경우 상기 각 실험을 위해 2 또는 10 마리의 개별적인 설치류로부터 혈액을 모았다. 모든 경우에, 혈액은 3.8% 나트륨 시트레이트 튜브(Greiner Bio-one)에 수거하였다. 혈소판 풍부 혈장(PRP)은 인간의 경우 25°C에서 15 분간 100 x g에서, 래트의 경우 150 x g에서, 또는 마우스의 경우 10 분간 80 x g에서 원심분리에 의해 수득하였다. 혈소판 부족 혈장은 잔혈을 25°C에서 10 분간 2,400 x g에서 원심분리시켜 수득하였다. 오토카운터(Autocounter, Model 920 E0, Swelab)로 카운트 후에, 혈소판은 필요에 따라 0.9% NaCl 등장성 용액(Braun)을 사용하여 목적하는 모액 농도(200,000 내지 300,000 혈소판/ $\mu$ l)로 희석하였다.

<162> 혈소판 응집은 500  $\mu$ l/큐벳의 부피로, 일정하게 자기 교반되는 혈소판 응집측정기(Model 490, Chronolog Corp., Havertown, Pennsylvania, USA)를 사용하여 흡광도에 의해 측정하였다. 상기 실험을 수행하는 동안, 상기 혈소판 용액은 가벼운 수평 진탕에 의해 연속 교반한다. 콜라겐(Sigma) 및 PGE<sub>2</sub> 또는 셀프로스톤(Cayman Chemicals)을 혈소판 응집의 촉진제로서 사용한다. 상기 분석에 사용되는 화합물은 100% DMSO 용액에 용해시켜 저장하였다. 희석 후에, 상기 분석의 최종 DMSO 농도는 0.1% v/v 미만이었다. 상기 DMSO의 농도는 상기 분석에서 혈소판 응집을 억제하지 않는 것으로 측정되었다. 촉진제 및 EP<sub>3</sub> 시험 화합물을 등장성 염수로 목적하는 농도로 희석하였다. S자형 비선형 회귀법을 사용하여 혈소판 응집을 50%까지 억제하는데 필요한 시험 화합물의 농도(IC<sub>50</sub>)를 계산하였다. 시험 화합물의 IC<sub>50</sub> 값을 윈도우용 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 3.02(GraphPad Software, San Diego California USA)를 사용하여 계산하였다. 표 3에 그 결과를 나타낸다.

**【표 3】**

혈소판 응집 분석에서의 시험 화합물의 EC<sub>50</sub> 값

|    |                  |      | 시험 화합물에 대한 IC <sub>50</sub> (nM) |       |       |
|----|------------------|------|----------------------------------|-------|-------|
| 종류 | 작용약              | 혈청 % | P67                              | P75   | P253  |
| 인간 | 셀프로스톤            | 50   | 9.21                             | 14.1  | 15.88 |
|    | PGE <sub>2</sub> | 50   | 5.15                             |       |       |
| 래트 | 셀프로스톤            | 20   | 87.85                            | 78.54 |       |
|    | PGE <sub>2</sub> | 20   | 304.35                           |       |       |

<163> 화합물들은 인간에 있어 PGE<sub>2</sub>(940 nM), 셀프로스톤(100 nM) 및 콜라겐(0.125 ug. ml)에 대해 시험하였으며, 90% 응집이 발생되었다.

<165> 화합물들은 래트에 있어 콜라겐(2.0 ug.ml) 및 셀프로스톤(100 nM) 또는 PGE<sub>2</sub>(940 nM)에 대해 시험되었으며, 60% 응집이 발생되었다.

<166> 본 발명의 화합물의 생체 내에서의 혈소판 응집 효과도 분석하였다. 혈소판 활성화의 생체내 시험은 프로스타글란딘 형성의 전구체인 아라키돈산에 의한 폐 혈전 색전증의 유발이다. 예를 들면 아스피린과 같은 COX-1 저해제와 같은 프로스타글란딘 합성의 저해제는 분석 내에서 보호적이다.

<167> 폐 혈전색전증 분석에 있어서, 의식이 있는 암컷 C57BL/6 마우스에게 시험 화합물을 경구 투여하고 30 분 후에 꼬리 정맥에 아라키돈산을 체중 kg당 30 mg의 투여량으로 주입하여 혈전색전증을 유발시켰다. 아라키돈산을 시험 투여한 지 1 시간후에 생존을 평가하였는데, 그 이유는 상기 기간 동안 생존하는 마우스는 대개 완전히 회복하였기 때문이다. 상기 아라키돈산은 가열 램프 하에서 간단히 가운시킨 마우스의 측부 꼬리 정맥을 통해 주입되었다(열을 이용한 상기 꼬리 정맥의 확장은 상기 주입을 촉진시킴). 0.5 ml의 인슐린 주사기(Becton Dickinson으로부터)를 사용하여 투여하였다. 시험 화합물과 아라키돈산의 투여 부피는 모두 마우스의 중량에 맞춰 조절하였다(시험 화합물의 경구(p.o) 및 아라키돈산 용액의 정맥 내(i.v) 투여 부피는 각각 체중 그램당 10  $\mu$ l 및 5  $\mu$ l이었다). 아라키돈산 만으로 처리된 마우스의 생존율은 평가된 마우스 10마리 당 1마리 또는

10%이었다. 시험 화합물(100 mg/kg, 경구) 및 그 후의 아라키돈산으로 처리한 마우스의 생존율을 하기 표 4에 나타낸다.

**【표 4】**

| 화합물 번호 | 생존한 마우스의 수/<br>평가된 마우스의 전체 수 | 생존율 |
|--------|------------------------------|-----|
| P67    | 15/22                        | 68% |
| P68    | 4 / 14                       | 28% |
| P75    | 20 / 43                      | 46% |
| P150   | 4 / 8                        | 50% |

일반적으로, 본 발명의 화합물을 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 일반적인 반응식에 예시된 방법에 의해, 또는 그의 변형에 의해, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 반응들에서, 기본적으로 공지된, 그렇지만 여기에서는 언급되지 않은 변체(variants)들을 또한 사용할 수 있다. 적합하게 치환된 접합된 A/B 고리 화합물의 경우에 있어서, 출발 물질은 상업적으로 입수할 수 있거나 또는 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 방법에 의해 수득할 수 있다.

<170>

차트 1

| 화합물번호 | 활성도  |
|-------|------|
| P001  | ++++ |
| P002  | ++++ |
| P003  | ++++ |
| P004  | ++++ |
| P005  | ++++ |
| P006  | ++++ |
| P007  | ++++ |
| P008  | ++++ |
| P009  | ++++ |
| P010  | ++++ |
| P011  | ++++ |
| P012  | ++   |
| P015  | +++  |
| P016  | ++++ |
| P017  | ++++ |
| P018  | ++++ |
| P019  | +++  |
| P020  | +++  |
| P021  | +++  |
| P022  | +++  |
| P023  | +++  |
| P024  | ++   |
| P025  | ++   |
| P026  | +++  |
| P027  | +++  |
| P028  | +++  |
| P029  | +++  |
| P030  | +++  |
| P031  | +++  |
| P034  | ++++ |
| P035  | ++++ |
| P036  | ++++ |
| P037  | +++  |

|      |      |
|------|------|
| P039 | ++++ |
| P040 | ++++ |
| P041 | +++  |
| P042 | +++  |
| P043 | ++++ |
| P044 | +++  |
| P045 | ++++ |
| P046 | ++++ |
| P047 | ++++ |
| P048 | +++  |
| P049 | +++  |
| P050 | +++  |
| P051 | ++++ |
| P052 | ++++ |
| P053 | +++  |
| P054 | +++  |
| P055 | +++  |
| P056 | ++++ |
| P057 | ++++ |
| P058 | ++++ |
| P059 | ++++ |
| P060 | ++++ |
| P061 | ++++ |
| P062 | ++++ |
| P063 | ++++ |
| P064 | ++++ |
| P065 | ++++ |
| P066 | ++++ |
| P067 | ++++ |
| P068 | ++++ |
| P069 | ++++ |
| P070 | ++++ |
| P071 | ++++ |
| P072 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P074 | ++++ |
| P075 | ++++ |
| P076 | ++++ |
| P077 | ++++ |
| P078 | +++  |
| P079 | ++++ |
| P080 | +++  |
| P083 | ++++ |
| P084 | ++++ |
| P085 | ++++ |
| P086 | ++++ |
| P087 | ++++ |
| P088 | ++++ |
| P089 | ++++ |
| P090 | ++++ |
| P091 | +++  |
| P092 | ++++ |
| P093 | +++  |
| P094 | ++++ |
| P095 | ++++ |
| P096 | ++++ |
| P097 | ++++ |
| P098 | ++++ |
| P099 | ++++ |
| P100 | ++   |
| P101 | ++++ |
| P102 | ++++ |
| P103 | ++++ |
| P104 | ++++ |
| P105 | ++++ |
| P106 | ++++ |
| P107 | ++++ |
| P108 | ++++ |
| P109 | +++  |

<171>

|      |      |
|------|------|
| P038 | ++++ |
| P111 | ++++ |
| P112 | ++++ |
| P113 | ++++ |
| P114 | ++++ |
| P115 | ++++ |
| P116 | +++  |
| P117 | +++  |
| P118 | ++++ |
| P119 | ++++ |
| P120 | ++++ |
| P121 | ++++ |
| P122 | ++++ |
| P123 | ++++ |
| P124 | ++++ |
| P125 | ++++ |
| P126 | ++++ |
| P127 | ++++ |
| P128 | ++++ |
| P129 | ++++ |
| P130 | ++++ |
| P131 | ++++ |
| P132 | ++++ |
| P133 | ++++ |
| P134 | ++++ |
| P135 | ++++ |
| P136 | ++++ |
| P137 | ++++ |
| P138 | ++++ |
| P139 | ++++ |
| P140 | ++++ |
| P141 | ++++ |
| P142 | ++++ |
| P143 | ++++ |
| P144 | ++++ |
| P145 | ++++ |
| P146 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P073 | ++++ |
| P147 | ++++ |
| P148 | ++++ |
| P149 | ++++ |
| P150 | ++++ |
| P151 | ++++ |
| P154 | ++++ |
| P155 | ++++ |
| P156 | ++++ |
| P157 | ++++ |
| P158 | ++++ |
| P159 | ++++ |
| P160 | ++++ |
| P161 | ++++ |
| P161 | ++++ |
| P162 | ++++ |
| P163 | ++++ |
| P164 | ++++ |
| P165 | ++++ |
| P166 | ++++ |
| P167 | ++++ |
| P168 | ++++ |
| P169 | ++++ |
| P170 | ++++ |
| P171 | ++++ |
| P172 | ++++ |
| P173 | ++++ |
| P174 | ++++ |
| P175 | ++++ |
| P176 | ++++ |
| P177 | ++++ |
| P178 | ++++ |
| P179 | ++++ |
| P180 | ++++ |
| P181 | ++++ |
| P182 | ++++ |
| P183 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P110 | ++++ |
| P184 | ++++ |
| P185 | ++++ |
| P186 | ++++ |
| P187 | ++++ |
| P188 | ++++ |
| P190 | ++++ |
| P191 | ++++ |
| P192 | ++++ |
| P193 | ++++ |
| P194 | ++++ |
| P195 | ++++ |
| P196 | ++++ |
| P197 | ++++ |
| P198 | ++++ |
| P199 | ++++ |
| P200 | ++++ |
| P201 | ++++ |
| P202 | ++++ |
| P203 | ++++ |
| P204 | ++++ |
| P205 | ++++ |
| P206 | ++++ |
| P207 | ++++ |
| P208 | ++++ |
| P209 | ++++ |
| P210 | ++++ |
| P211 | ++++ |
| P212 | ++++ |
| P213 | ++++ |
| P214 | ++++ |
| P215 | ++++ |
| P216 | ++++ |
| P217 | ++++ |
| P218 | ++++ |
| P219 | ++++ |
| P220 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P221 | ++++ |
| P222 | ++++ |
| P223 | ++++ |
| P224 | ++++ |
| P225 | ++++ |
| P226 | ++++ |
| P227 | ++++ |
| P228 | ++++ |
| P229 | ++++ |
| P230 | ++++ |
| P231 | ++++ |
| P232 | ++++ |
| P233 | ++++ |
| P234 | ++++ |
| P235 | ++++ |
| P236 | ++++ |
| P237 | ++++ |
| P238 | ++++ |
| P239 | ++++ |
| P240 | ++++ |
| P241 | ++++ |
| P242 | ++++ |
| P243 | ++++ |
| P244 | ++++ |
| P245 | ++++ |
| P246 | ++++ |
| P247 | ++++ |
| P248 | ++++ |
| P249 | ++++ |
| P250 | ++++ |
| P251 | ++   |
| P252 | ++++ |
| P253 | ++++ |
| P254 | ++++ |
| P255 | ++++ |
| P256 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P257 | ++++ |
| P258 | ++++ |
| P259 | ++++ |
| P260 | ++++ |
| P262 | ++++ |
| P263 | ++++ |
| P264 | ++++ |
| P265 | ++++ |
| P266 | ++++ |
| P267 | ++++ |
| P268 | ++++ |
| P269 | ++++ |
| P270 | ++++ |
| P271 | ++++ |
| P272 | ++++ |
| P273 | ++++ |
| P274 | ++++ |
| P275 | ++++ |
| P276 | ++++ |
| P277 | ++++ |
| P278 | ++++ |
| P279 | ++++ |
| P280 | ++++ |
| P281 | ++++ |
| P282 | ++++ |
| P283 | ++++ |
| P284 | +++  |
| P285 | ++++ |
| P286 | ++++ |
| P287 | ++++ |
| P288 | ++++ |
| P290 | ++++ |
| P291 | ++++ |
| P292 | ++++ |
| P293 | ++++ |
| P294 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P295 | ++++ |
| P296 | ++++ |
| P297 | ++++ |
| P298 | ++++ |
| P299 | ++++ |
| P300 | ++++ |
| P301 | ++++ |
| P302 | ++++ |
| P303 | ++++ |
| P304 | ++++ |
| P305 | ++++ |
| P306 | ++++ |
| P307 | ++++ |
| P308 | ++++ |
| P309 | ++++ |
| P310 | ++++ |
| P311 | ++++ |
| P312 | ++++ |
| P313 | ++++ |
| P314 | ++++ |
| P315 | ++++ |
| P316 | ++++ |
| P317 | ++++ |
| P318 | ++++ |
| P319 | ++++ |
| P320 | ++++ |
| P321 | ++++ |
| P322 | ++++ |
| P323 | ++++ |
| P324 | ++++ |
| P325 | ++++ |
| P326 | ++++ |
| P327 | ++++ |
| P328 | ++++ |
| P330 | ++++ |
| P331 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P332 | ++++ |
| P333 | ++++ |
| P334 | ++++ |
| P335 | ++++ |
| P336 | ++++ |
| P337 | ++++ |
| P338 | ++++ |
| P339 | ++++ |
| P340 | ++++ |
| P341 | ++++ |
| P342 | ++++ |
| P343 | ++++ |
| P344 | ++++ |
| P345 | ++++ |
| P346 | ++++ |
| P347 | ++++ |
| P348 | ++++ |
| P349 | ++++ |
| P350 | ++++ |
| P351 | ++++ |
| P352 | ++++ |
| P353 | ++++ |
| P354 | +++  |
| P355 | ++++ |
| P356 | ++++ |
| P357 | ++++ |
| P358 | ++++ |
| P359 | ++++ |
| P360 | ++++ |
| P361 | ++++ |
| P362 | ++++ |
| P363 | ++++ |
| P364 | ++++ |
| P365 | ++++ |
| P366 | ++++ |
| P367 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P368 | ++++ |
| P369 | ++++ |
| P370 | ++++ |
| P371 | ++++ |
| P372 | ++++ |
| P373 | ++++ |
| P374 | ++++ |
| P375 | ++++ |
| P376 | ++++ |
| P377 | ++++ |
| P378 | ++++ |
| P379 | ++++ |
| P380 | ++++ |
| P381 | ++++ |
| P382 | ++++ |
| P383 | ++++ |
| P384 | ++++ |
| P385 | ++++ |
| P386 | ++++ |
| P387 | ++++ |
| P388 | ++++ |
| P389 | ++++ |
| P390 | ++++ |
| P391 | ++++ |
| P393 | ++++ |
| P394 | ++++ |
| P395 | ++++ |
| P396 | ++++ |
| P397 | ++++ |
| P398 | ++++ |
| P399 | ++++ |
| P400 | ++++ |
| P401 | ++++ |
| P402 | ++++ |
| P403 | ++++ |
| P404 | ++++ |

|      |      |
|------|------|
| P405 | ++++ |
| P406 | ++++ |
| P407 | ++++ |
| P408 | ++++ |
| P409 | ++++ |
| P410 | ++++ |
| P411 | ++++ |
| P412 | ++++ |
| P413 | ++++ |
| P414 | ++++ |
| P415 | ++++ |
| P416 | ++++ |
| P417 | ++++ |

<174>

<175>

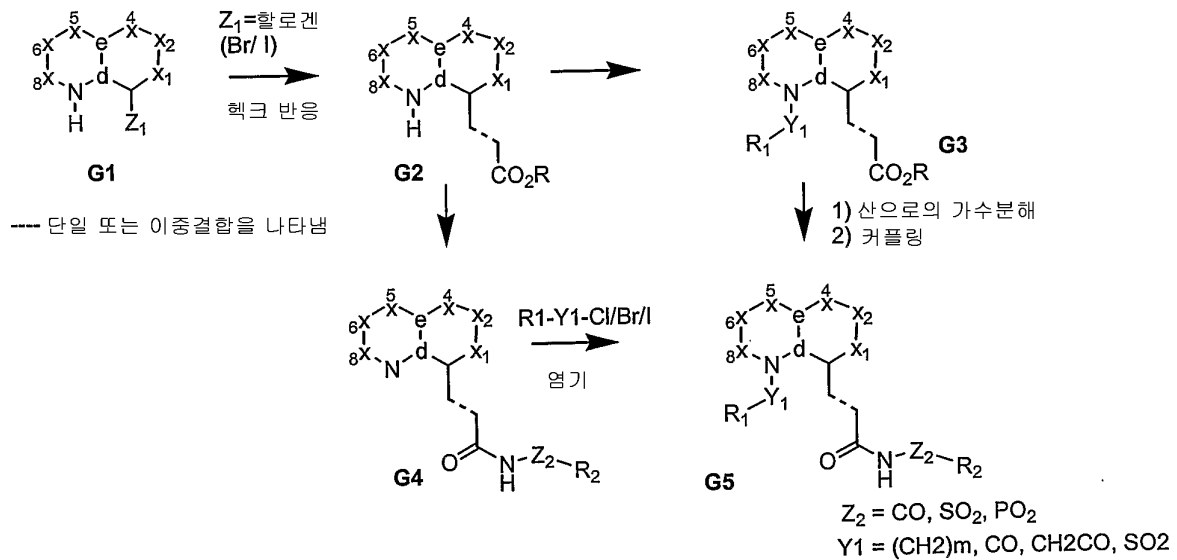
화학적 합성

<176>

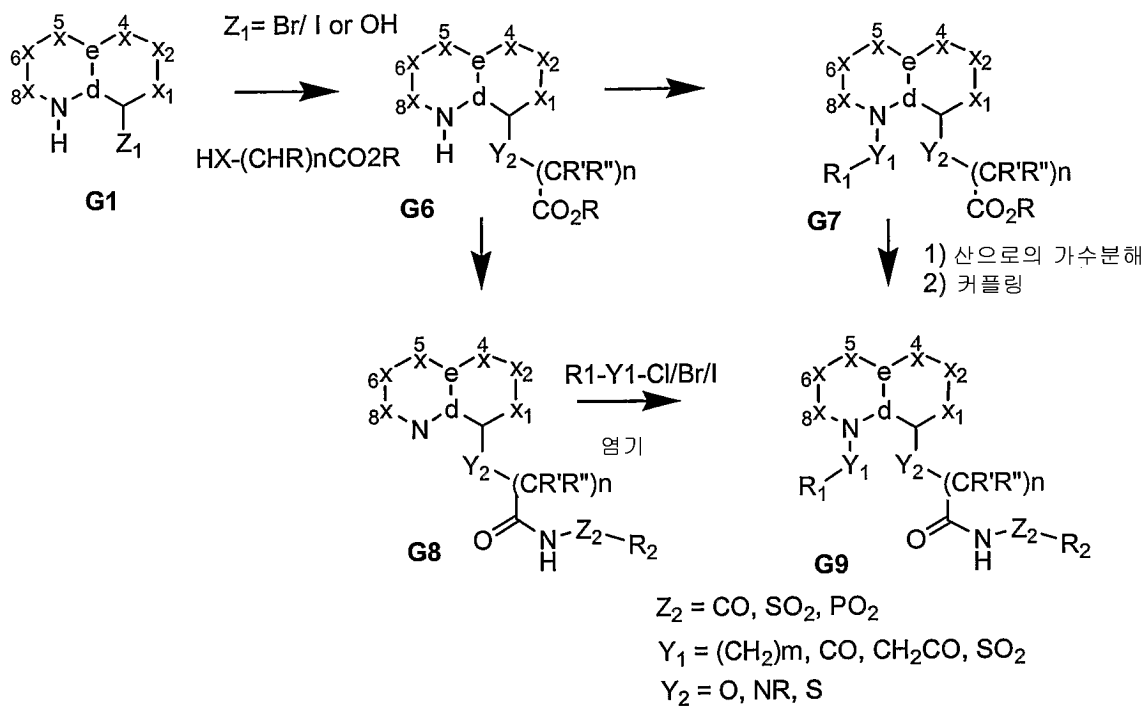
일반적으로 화학식 I의 화합물은 반응식 1 내지 17에 나타낸 바와 같이 적합하게 작용화된 치환된 바이사이클로 코어로부터 제조할 수 있다. 특히 교점 "a"가 질소 원자인 경우, 팔라듐 매개된 Heck(Heck) 커플링을 통해 바이사이클 코어 G1의 교점 "b"인 탄소 원자를 먼저 작용화시켜(반응식 1 내에서 할로젠 원자이다) 카본 링크된 에스터(G2) 또는 아마이드(G4)를 제공할 수 있다. 또는 '교점 b가 C인' 곳에서의 결합은 반응식 2에 나타낸 바와 같이 헤테로원자(G6)를 경유할 수 있다. 이어서 중간체 G2 및 G6을 교점 "a"(바이사이클 코어의 질소 원자)에서 작용화시켜 주변-치환된 에스터 G3 및 G7(각각 반응식 1 및 2)을 제공할 수 있다. 질소 치환체의 도입을

(G3 또는 G7) 이전에 또는 카복실산(G4 또는 G8)의 작용화에 이어서 처리하여 아실아마이드/아실술폰아마이드 (G5 및 G9)를 제공할 수 있으며, 이들은 화학식 I에 의해 포함된다.

**반응식 1**

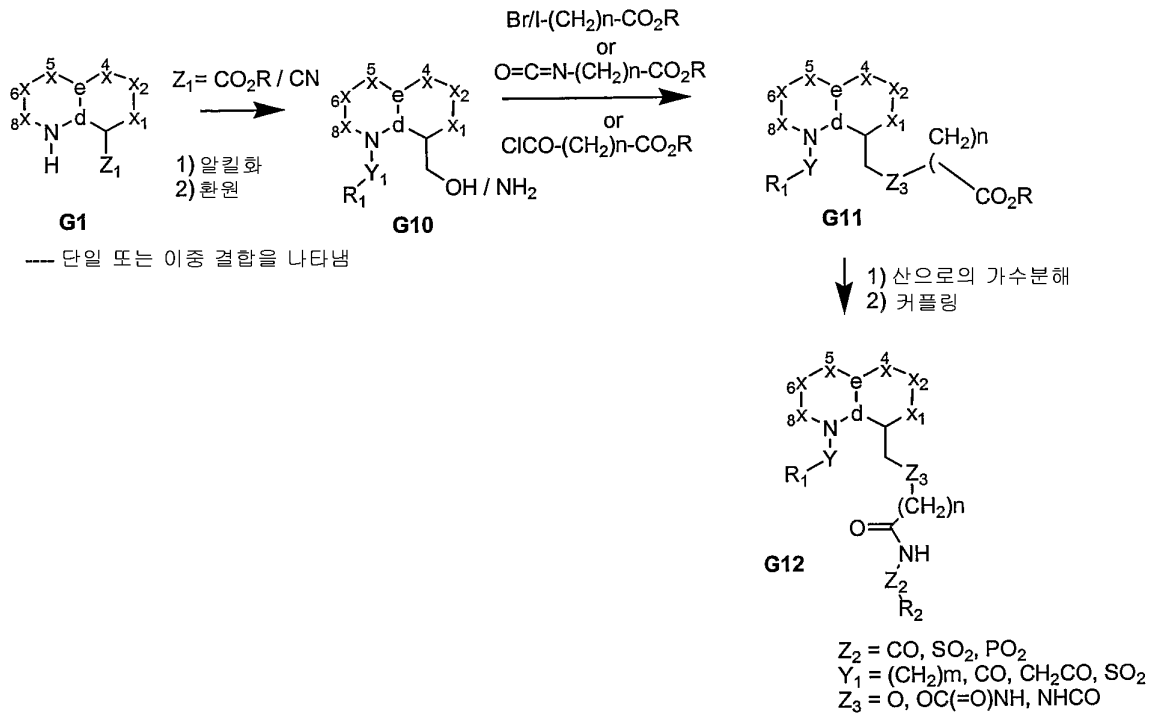


**반응식 2**



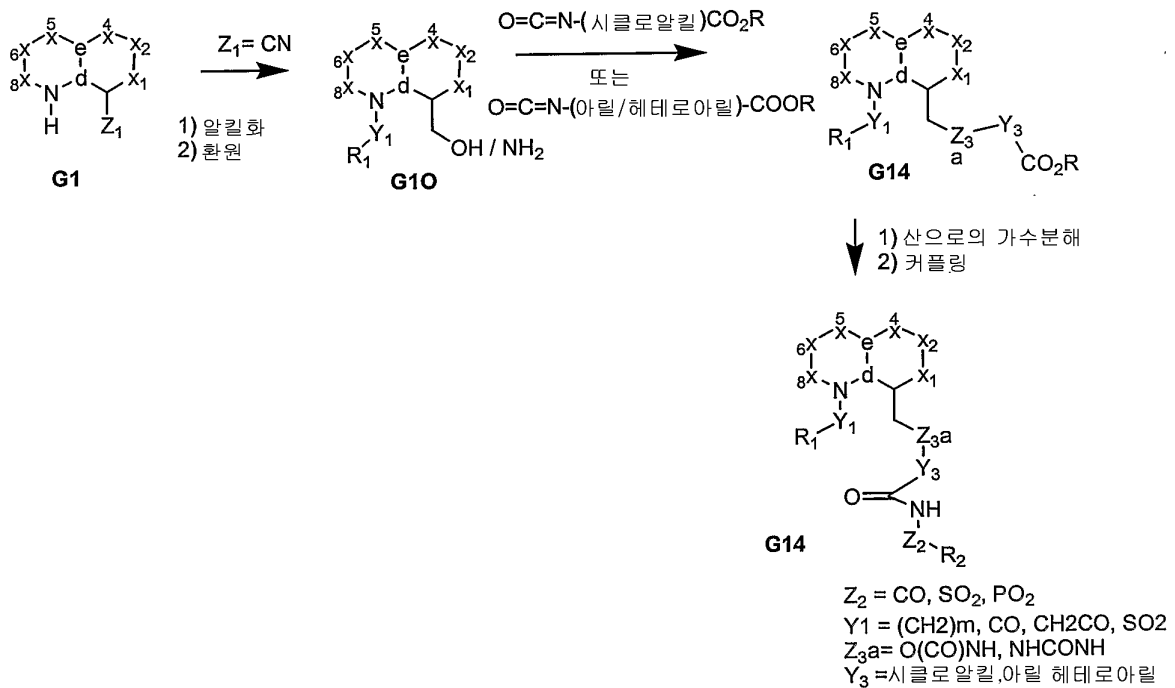
탄소로서 교점 "b"가 에스터나 나이트릴 작용기를 갖는 경우, 환원은 반응식 3 및 4에서와 같은 상응하는 알콜이나 아민 G10을 제공한다. 이어서 알콜 또는 아민을 알킬화, 아실화 또는 아이소시아네이트와 반응시켜 주변-치환된 바이사이클릭 중간체 G11을 제공하며, 이는 이번에는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있고, 여기서 아실술폰아미드 등은 G12에 나타낸 바와 같이, 다양한 범위(tethers)를 포함할 수 있다. 한편으로, 아민 G10을 카복실산에스터를 갖는 시클릭(포화 또는 아릴/헤테로아릴) 아이소시아네이트와 반응시켜 G14(반응식 4)에서와 같은 바이사이클릭 코어 및 아실 술폰아미드 작용성을 분리하는 보다 견고한 시클릭 링커를 제공할 수 있다. 유사한 양태로, 바이사이클릭 코어 G1의 탄소가 질소(예로서 니트로/아민, G15/G16)를 직접 갖는 유도체는 반응식 5에 나타낸 바와 같은 아실술폰아미드 G18에 대한 스페이서로서 상응하는 아미드 또는 유레아를 제공한다.

반응식 3



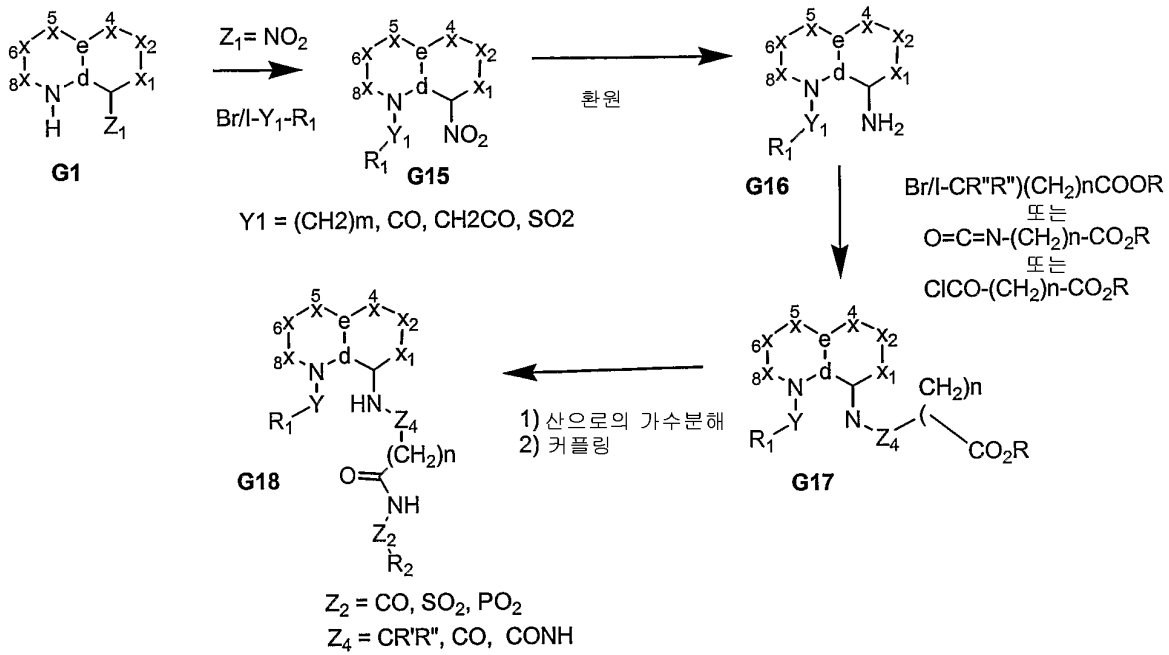
<180>

반응식 4



<181>

반응식 5

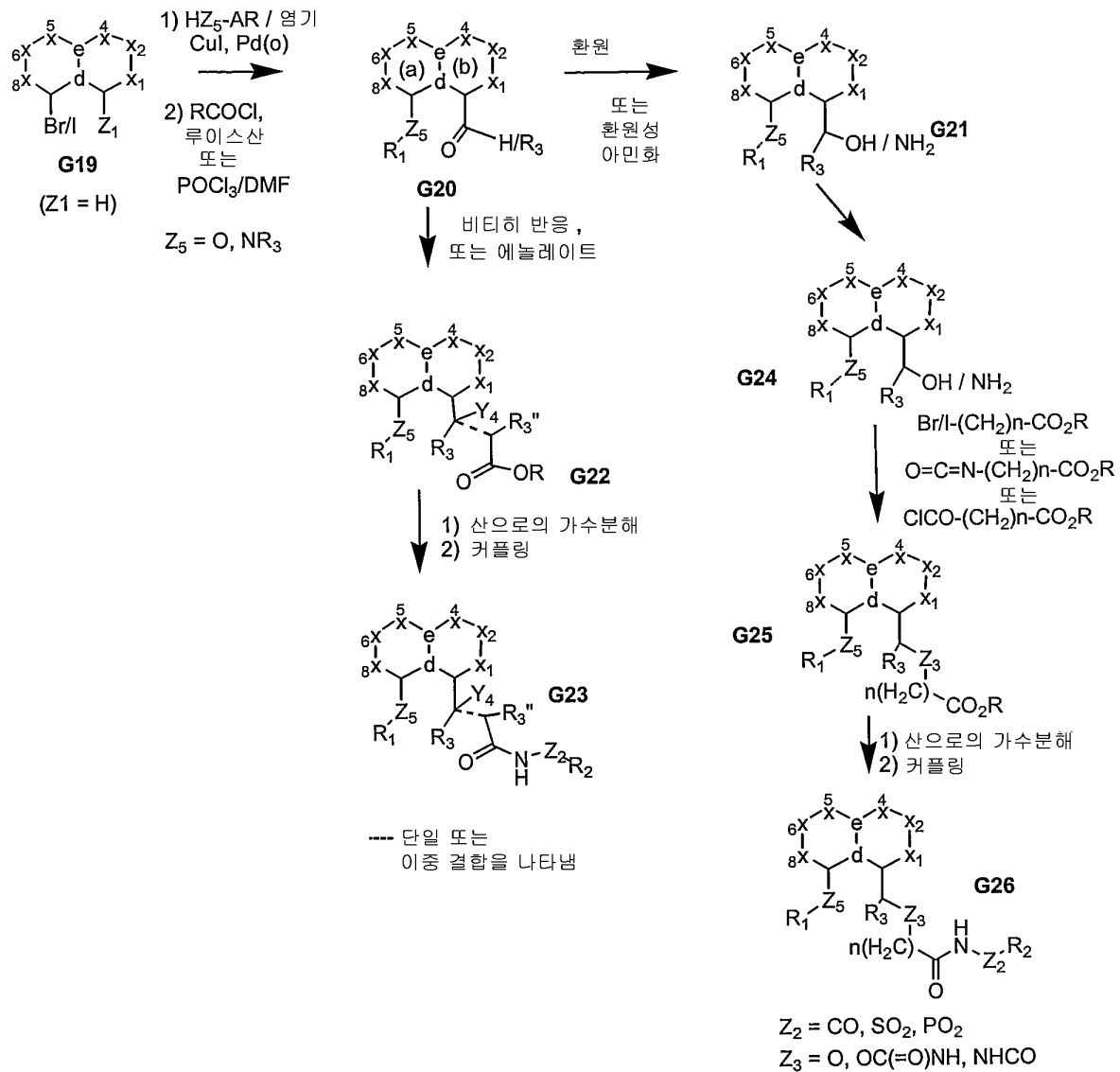


<182>

<183>

두 교점 "a" 및 "b"가 탄소인 바이시클릭 코어는 G19와 같은 출발 물질로부터 얻을 수 있다. 부크왈드 (Buchwald) 화학을 통한 팔라듐-매개된 에테르나 아민 형성을 통한 카본을 갖는 할로겐의 작용화에 이어서 친전자 반응을 통한 아실 또는 포밀기를 도입하여 핵심적인 주변-작용화된 중간체 G20을 제공한다. 후자의 반응은 특히 바이사이클릭 코어의 고리(b)가 전자가 풍부한 경우 적용가능하다. 비티히 시약(Wittig reagent)에 의한 케톤 또는 알데하이드의 반응은 목적하는 올레핀 결합된(linked) 에스터를 생산하고, 목적에 따라, 이는 환원되어 상응하는 포화된 링커를 제공할 수 있다. 한편으로, 케톤 또는 알데하이드를 적합한 에놀레이트(또는 호모-에놀레이트)와 반응시켜 링커 부분 내에 추가적 작용기(예를 들면  $Y_4 = \text{OH}$ )를 제공하여, G22를 제공할 수 있다. 작용기  $Y_4$ 를 더 유도체화하거나 제거하여 올레핀 결합을 제공할 수 있다. 추가로, G21의 벤질 알콜을 할라이드(예를 들면 Br)로 전환할 수 있고 따라서 벤질 할라이드를 Heck 커플링을 경유하거나 또는  $\text{ICH}_2\text{C122COOR}$ [Higuchi K. et. Al. Org. Letters 2003 3704-3704]과 반응시켜 생성물 G24를 제공할 수 있다. 호모-에놀레이트와의 반응으로 알데하이드/케톤 G20은 에스터 G22를 제공한다. 후속하는 G22 또는 G24의 유도체화로 각각 생성물 G23 및 G26을 얻는다.

반응식 6

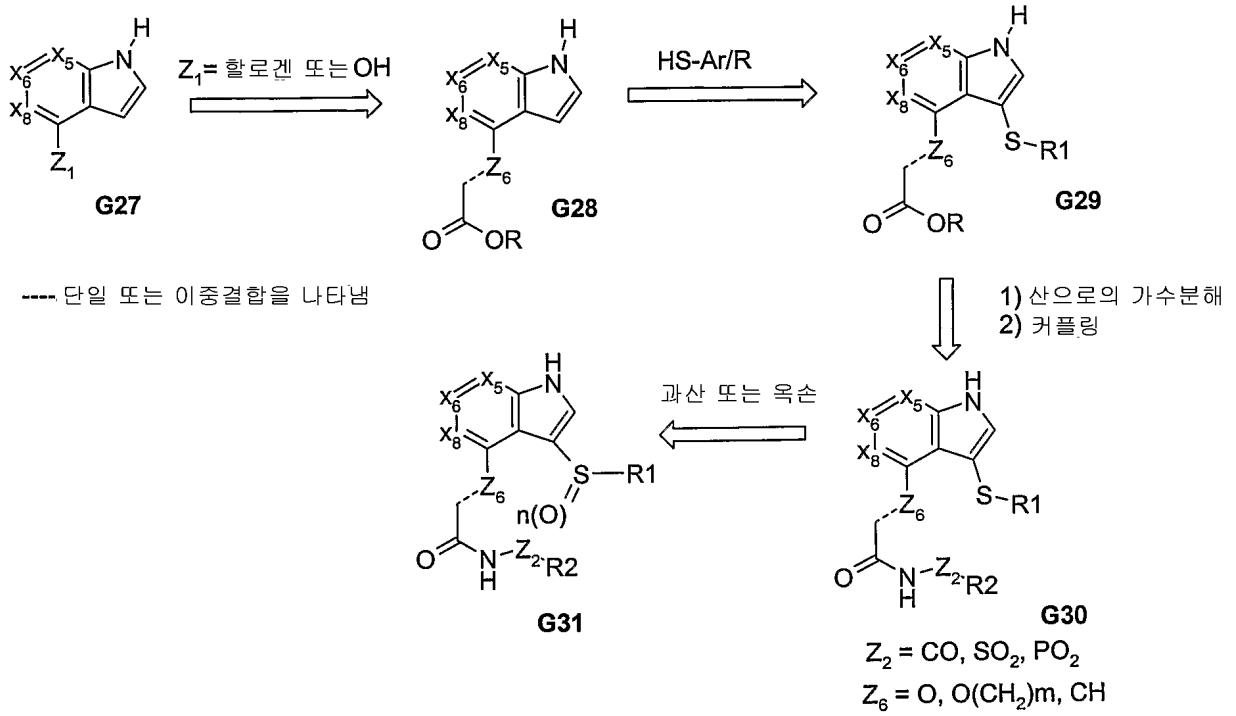


<184>

<185>

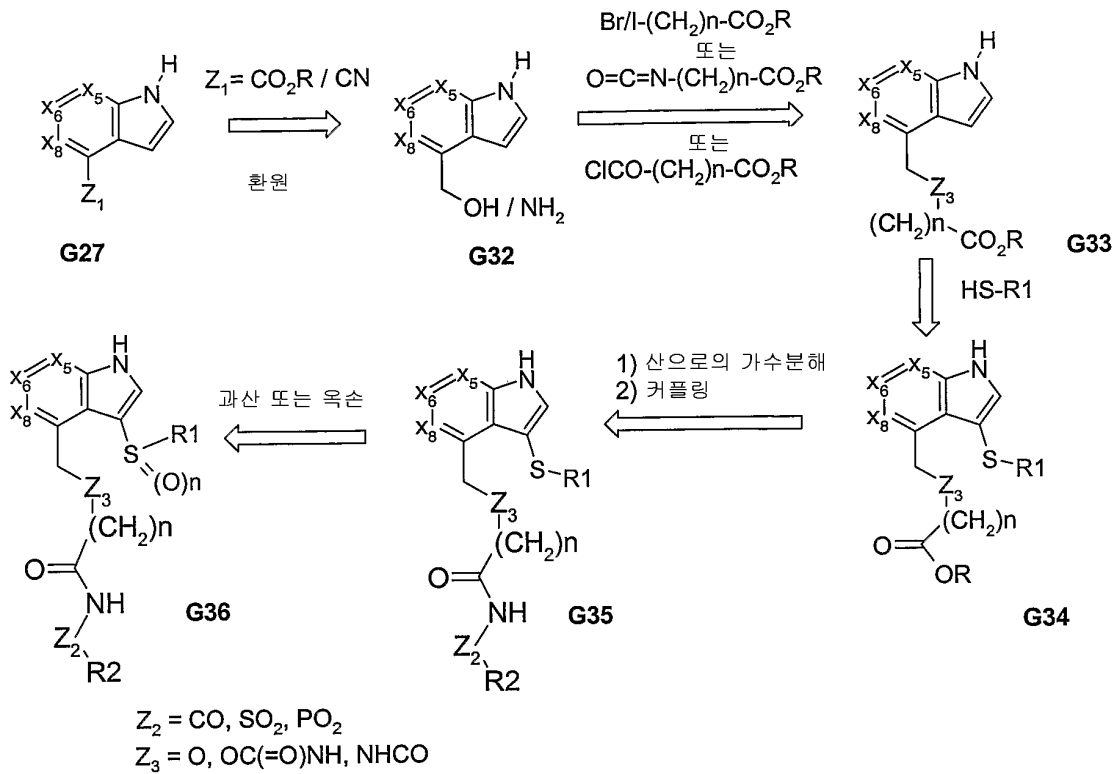
헤테로원자 결합된 작용성의 도입이 양쪽 탄소-결합된 주변 작용성에의 접근을 제공하는, 고 반응성/친전자성 바이사이클릭 코어의 추가적 예를 반응식 7 및 8에 나타낸다. 이들 합성 경로는 광범위한 링커를 포함하는 단편의 아실 부분을 도입하는 수단을 제공한다. 이들 화학은 황 결합된 아릴 및 헤테로아릴 그룹의 도입을 제공하고, 또한 황의 산화 상태의 조절을 허용하며, 따라서 G31 및 G36에 의해 대표되는 동족체(analogs)에의 접근을 제공한다. 한편으로, 케톤 G37의 사용으로, G31/G36과 관련된 화합물을 제공할 수 있으며, 이 화합물은 벤조퓨란 및 벤조티오펜 G40과 같은 코어에의 접근을 제공한다.

반응식 7



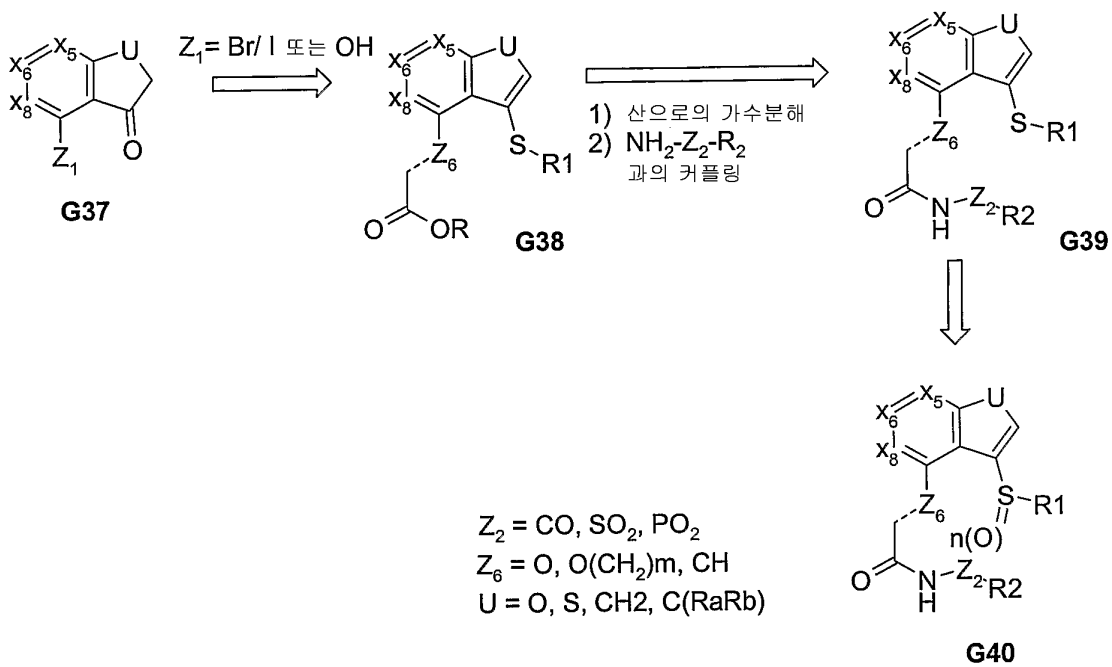
<186>

반응식 8



<187>

반응식 9

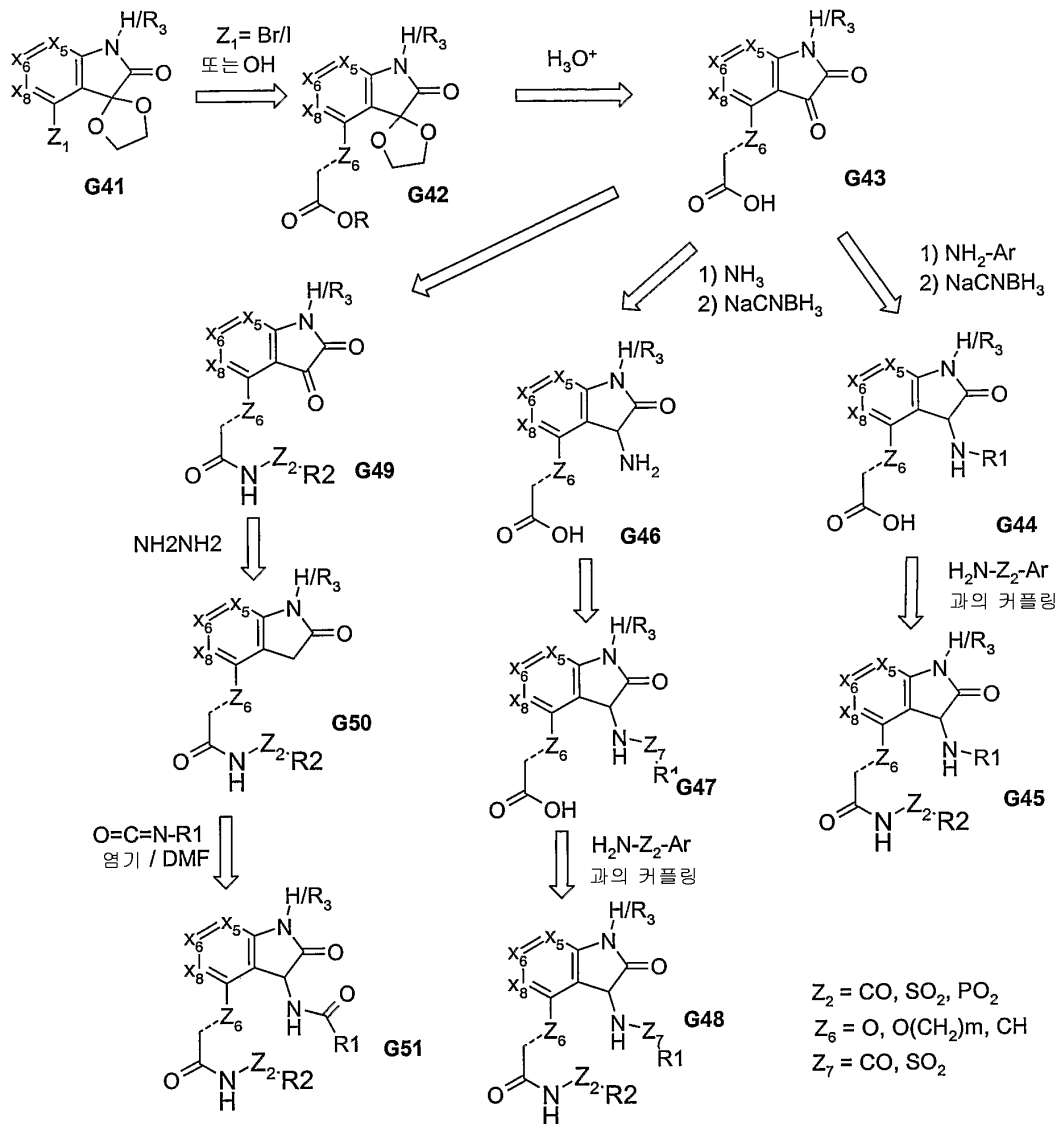


<188>

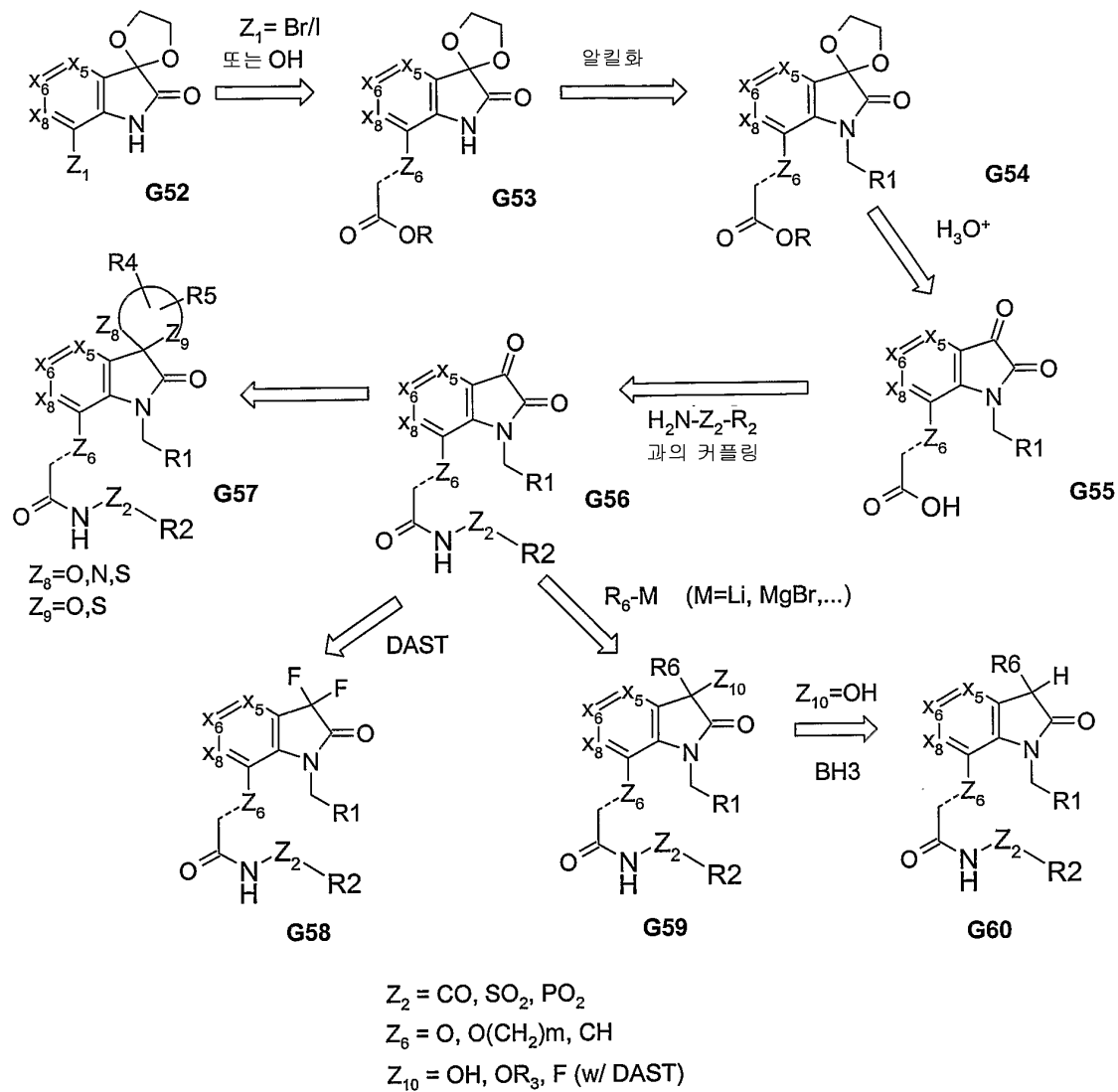
<189>

티올의 고 친핵성은 반응식 8에서 G33의 G34로의 전환에 나타낸 바와 같이, G27과 같은 코어의 사용을 허용한다. 상응하는 아자(또는 옥사) 결합된 아릴/헤테로아릴/알킬 그룹(R1)을 제조하기 위해, 반응식 10에서, G41로부터 유도되는 G43으로 나타낸 바와 같이, 아이사틴 관련의 반응성 중간체를 활용할 수 있다. 반응식 10에 보인 바와 같이, 중간체 G43은 다양한 아자 결합된 화합물들의 접근을 제공하고, 이 화합물은 모두 바이사이클릭 코어에 탄소 결합의 부착에 의해 유도된다. 또 다른, 아이사틴 기초의 중간체(반응식 11에 나타냄)는 주변 치환된 바이사이클릭 화합물을 제공하고; 이 경로는 코어 바이사이클릭 시스템의 탄소 및 질소 원자를 통해 결합된 작용성들의 접근을 제공한다. 추가로, R1 및 R2로 종료하는 주변 치환체에 원위인, 반응성 카보닐을 함유하는 핵심 중간체 G56에의 접근은 반응식 11에 약술된 바와 같이 일정 범위의 화학의 적용을 허용한다. 이들 화학은 예를 들면 케탈 형성, 카보닐에의 부가 및 DAST와의 반응은 G56 내지 G60으로 나타낸 바와 같이 광범위한 작용성을 갖는 동족체에의 접근을 제공한다. 반응식 10 및 11의 동족체는 또한 비 방향족인 하나 또는 두개의 고리를 함유하는 바이사이클릭 코어에의 접근을 제공한다.

반응식 10



반응식 11

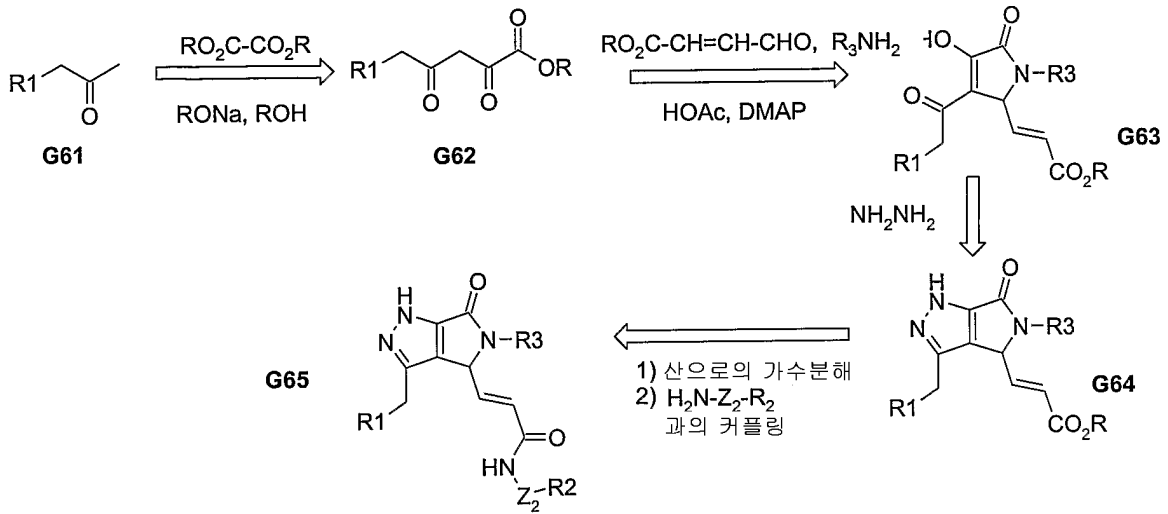


<191>

<192>

상술한 합성 경로는 모두 본질적으로 바이사이클릭 코어를 활용하여, 적합하게 유도체화하여 화학식 I로 기술된 화합물을 얻는다. 하기의 화학은 바이사이클릭 코어의 구축의 일부로서 적어도 주변 단편의 도입을 제공한다. 반응식 12 내의 화학은, 세계의 구성 성분의 축합반응을 포함하고, 이에 의해 알데하이드 및 일차 아민과의 반응을 통해,  $\alpha, \gamma$ -디케토에스터(G62)는 모노사이클릭 생성물 G63을 제공한다. 생성물 G63은 예를 들면 하이드라진(또는 모노 치환된 하이드라진)과의 반응을 통해 생성물 G63은 주변 치환된 바이사이클릭 코어(G64로 나타낸 바와 같이, 이 경우 5-5 고리 시스템이다)를 제공하고, 이어서 동족체 G65를 결과한다.

반응식 12

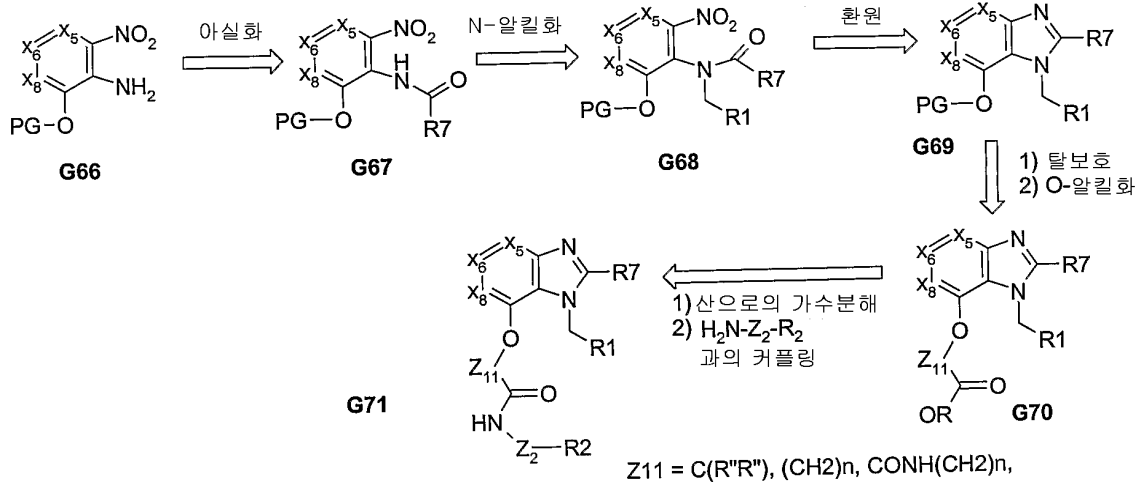


<193>

<194>

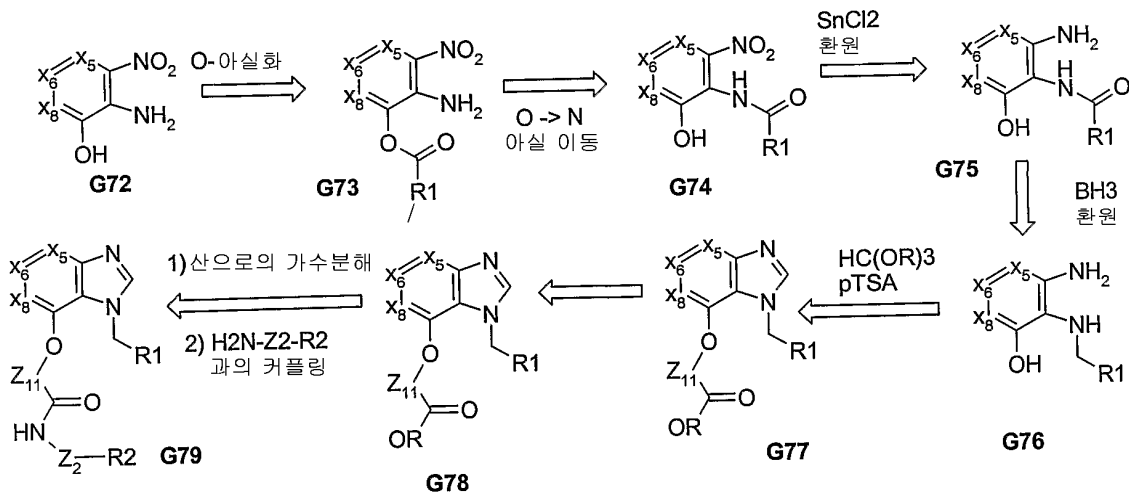
바이사이클릭 코어의 형성에 관여하는 다른 예의 화학은 반응식 13과 14에 약술되어 있으며, 이는 벤즈이미다졸 기반의 코어 합성을 제공한다. 주변 치환된 시스템을 제조하기 위하여, R1 그룹을 단계 G67~G68에서 위치 특이적으로 도입하고, 후속하는 폐환에 의해, 목적하는 주변 치환된 유도체 G69를 제공한다. 반응식 14에서, 목적하는 R1 그룹의 위치 특이적 도입은 O에서 N으로의 아실 이동 및 이후 아마이드의 이차 아민으로의 환원에 의해 달성된다. 이 경우 폐환은 또한 G77에서와 같이 목적하는 주변 치환체를 제공한다.

반응식 13



<195>

반응식 14



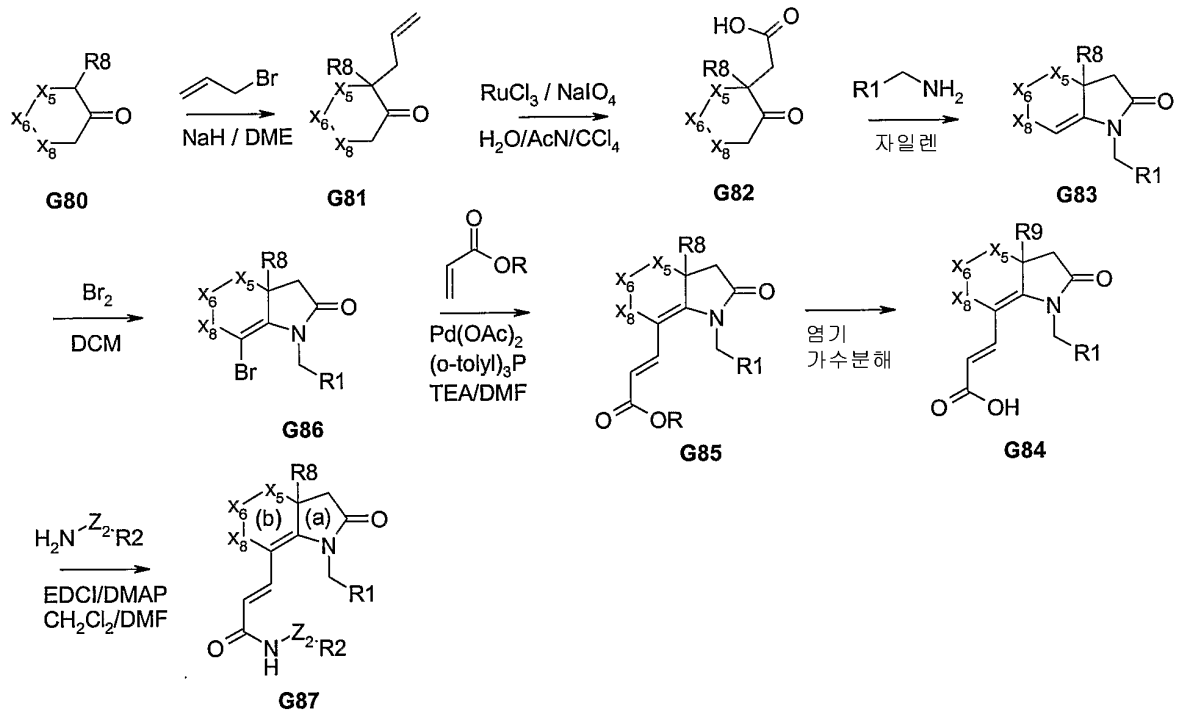
Z11 = C(R"R"), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

<196>

<197>

목적하는 주변 작용화를 가지는 바이사이클릭 코어의 형성과 관련된 또 다른 예의 화학을 반응식 15에 보인다. 여기서 아민과 시클릭 배치된  $\gamma$ -케토 산 G82의 열 환화(thermal cyclization)는 목적하는 바이사이클릭 중간체 G83을 제공한다. 브롬화에 이어 예를 들면 핵크 반응은 목적하는 주변 바이사이클릭 유도체 G85를 제공하고 이는 추가의 유도체화를 통해 화합물 G87을 제공한다. 이 화학은 본질적으로 비 방향족 고리 시스템의 합성을 허용하고 또한 고리(a)가 5-원인 바이사이클릭 고리 시스템의 형성을 제공한다. 고리(a)는 환화 반응 중에 생성되고, 반면 고리(b)의 크기는 합성 초기 단계에서 환상 케톤의 사용에 의해 조절되어 따라서 "5-N" 바이사이클릭 시스템의 형성을 허용한다. 크기 이외에, 환상 케톤 중의 치환체 및 헤테로원자의 존재가 또한 유연성(flexibility)을 허용한다. 또한 3 차 그룹의 성질을 변화시켜 이를 환상 케톤 단계에 도입시킬 수 있고, 이로써 그 위치 화학을 상당히 조절할 수 있다. 위치 X5/X6은 헤테로원자이고/이거나 또한 추가의 치환체를 함유할 수 있다.

반응식 15



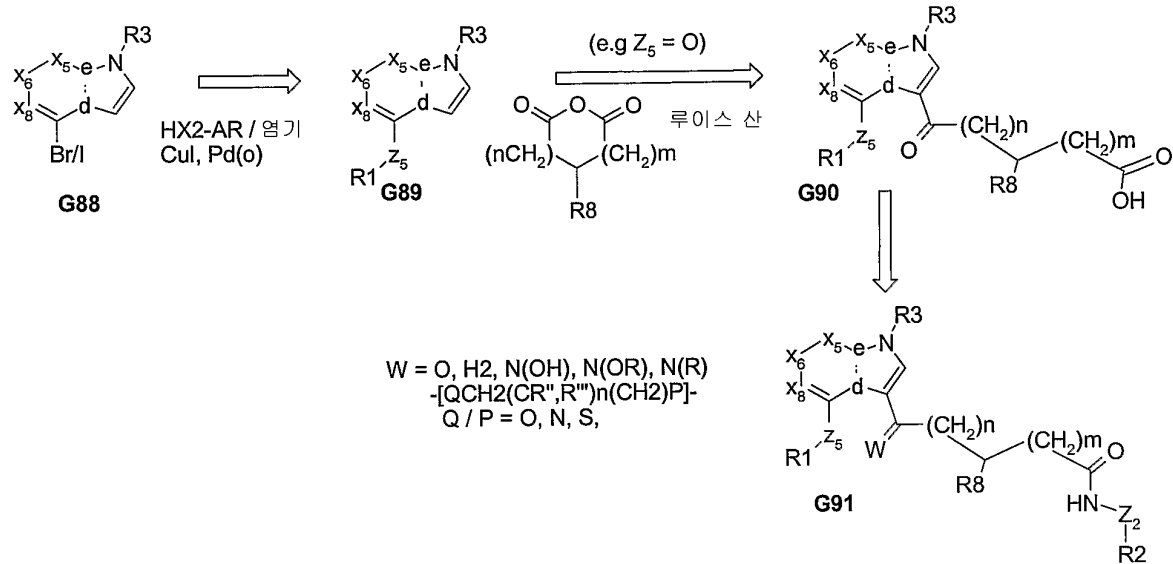
<198>

<199>

친전자 반응을 통해 아실 단편(R<sup>2</sup>를 갖는다)의 도입을 허용하는 예를 반응식 16에 나타낸다. 이는 G90 및 G91로 대표되는 동족체의 제조로 이어진다. G90 및 G91에 존재하는 벤질 카보닐 그룹은 예를 들면 알콜 또는 CH<sub>2</sub>로의

환원, 옥심, 이민 또는 하이드라지드, 케탈 등의 형성 등에 의해 추가로 유도체화 될 수 있다. 후반 단계 환원은 또한 한 원자를 방사성 표지된 탄소(<sup>14</sup>C) 또는 트리튬(<sup>3</sup>H)으로 도입하는 것도 허용하여 다양한 시험관내 및 또는 생체내 연구를 위한 동족체를 제공한다.

**반응식 16**

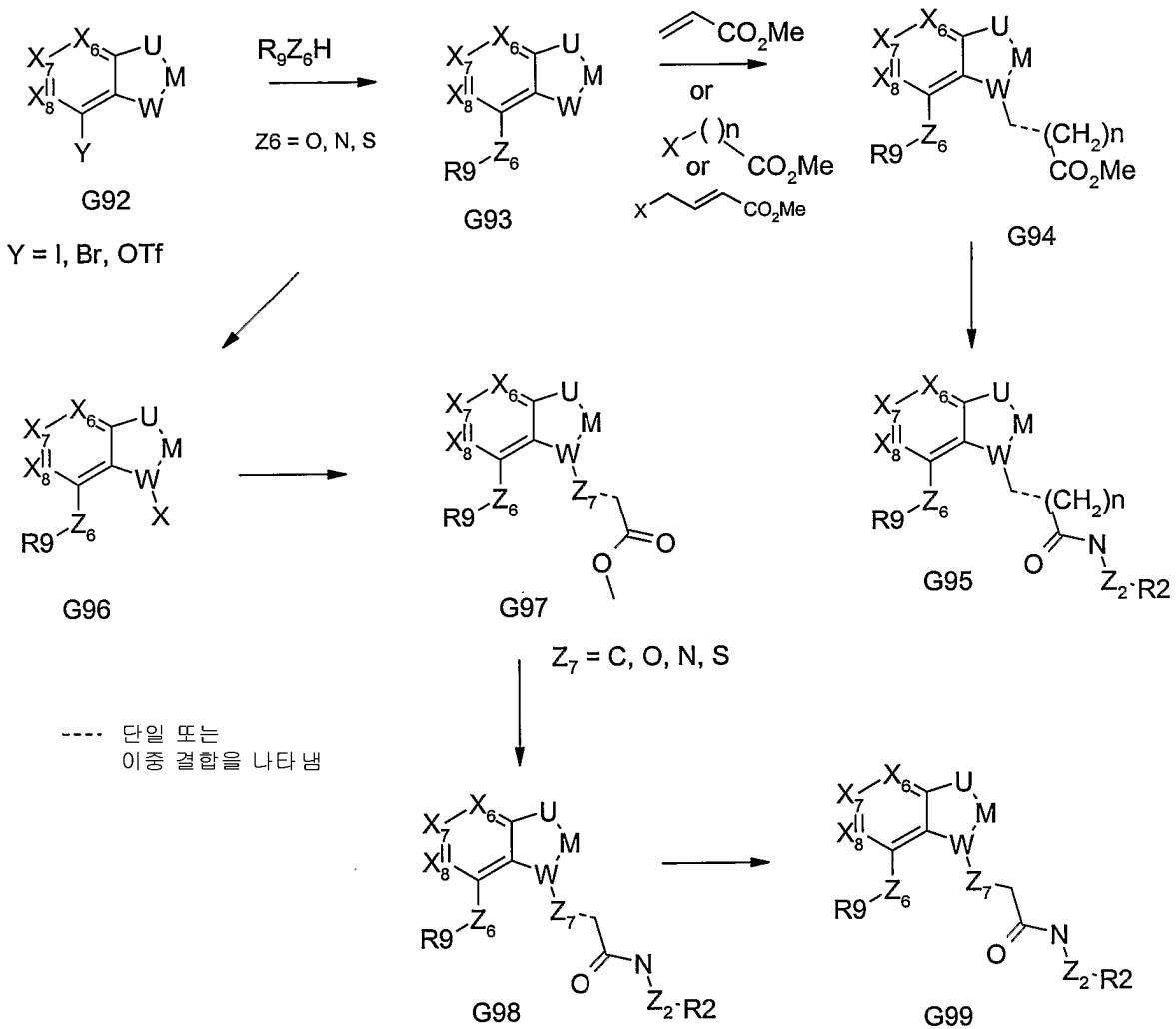


<200>

<201>

일반 구조식 G92(하기 도시)의 화합물은 상업적으로 입수할 수 있거나 상업적으로 입수할 수 있는 물질로부터 문헌에 기술된 과정에 의해 용이하게 제조할 수 있다. G92의 Y(할로젠/트리플레이트)를 치환하여 아릴 에테르, 설파이드 또는 아닐린을 각각(G93) 제공할 수 있다. G93에서, W는 NH이고, N-유도체화된 생성물 G94는 N-알킬화 또는 아크릴레이트(또는 프로피올레이트)에의 마이클 첨가반응을 통하여 얻을 수 있다. 에스터 G94는 그 후에 상기 반응식에 기술된 바와 같이 처리되어 화합물 G95로 된다. 그러나, G93이 W = CH인 바이사이클릭 헤테로사이클인 경우, 에스터 작용성을 갖는 측쇄의 도입은 G97을 산출한다. 포밀화(G96, X = CHO) 및 후속하는 비히티 또는 유도된 화학을 경유하여 G93을 유도체화하며 상응하는 에스터 G97을 제공할 수 있다. 한편으로, G93은 할로젠화되어 G96(X=할로젠)을 제공할 수 있다. 이 할로젠의 헤테로원자성 친핵원자(히드록실, 메르캅토 또는 아미노-에스터)로의 전치는 에테르, 티오에테르 또는 아민 유도된 생성물 G97(Z<sub>7</sub> = O, N 또는 S)을 제공한다. 이어서 이들 화합물은 처리되어 상술한 바와 같이, 목적하는 아실설폰아마이드 또는 관련 생성물 G98이 된다. G98은 유도체화 되어 추가로 화합물 G99를 제공할 수 있다. 또한, G94 및/또는 G97로부터 유도된 카복실산은 H<sub>2</sub>N-Z<sub>3</sub>과 커플링될 수 있고, 여기서 Z<sub>3</sub>=NH<sub>2</sub>-Z<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>(Z<sub>2</sub> = NHSO<sub>2</sub>, NHC O 또는 NHPO인 경우)은 아실 하이드라지드 (RC(=O)NHNHC(=O)R), 아실설폰드라지드(RC(=O)NHNHS(=O)2R), 또는 아실 포스포하이드라지드 (RC(=O)NHNHP(=O)R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)를 각각 결과할 수 있다. 실제로, 그러한 변형은 상기 반응식 1 내지 16에 기술된 화학으로부터 유도된 카복실산에 대하여 수행될 수도 있다.

반응식 17



<202>

<203>

<204>

최종적으로, 몇몇의 적합하게 작용화된 바이사이클릭 코어는 상업적으로 입수되거나 또는 이들의 합성이 공개된 문헌에 개시되어 있거나 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 추론될 수 있다. 이들 중 몇 가지의 예가 구체적인 실시예의 일부로서 개시되어 있다. 이들 중 일부를 하기에 요약한다.

교점들 중 하나가 질소인 바이사이클릭 시스템의 경우, 인돌 유도체는 쉽게 이용될 수 있고 유용한 코어로서 작용한다. 4-브로모 및 4-하이드록시 인돌은 상업적으로 입수할 수 있다. 7 치환된 인돌, 예를 들어 7-CO<sub>2</sub>R, 7-알콕시, 7-벤질옥시 등을 적합하게 치환된 2-나이트로톨루엔으로부터 바췌-라임그루버(Batcho-Leimg ruber) 화학에 의해 제조할 수 있다(Org Synthesis Co, Vol. 7). 상기 접근법은 또한 작용기 조작에 의한 7-Me, 7-CHO, 7-CN, 및 7-OH 인돌들로의 접근을 제공한다. 한편으로, 7-할로 인돌을 바톨리(Bartoli) 화학(Bartoli, G. et al., Tett. Letters, 1989, 30, 2129-2132)을 통해 2-할로 아닐린으로부터 입수할 수 있다. 다양한 7-치환된 인돌들도 스톱쿠스의 과정[Snieckus V. et al. Org Letters 2003, 1899-1902]에 따른 직접 오쏘 금속화를 통해 인돌의 선택적인 작용화를 통해 제조할 수 있다. 이러한 다양한 접근법들은 또한 다른 치환된 인돌 유도체로의 접근을 제공한다. 상기 8-하이드록시테트라하이드로퀴놀린, [6:6]-기반 코어는 환원에 의해 상업적으로 입수할 수 있는 8-하이드록시 퀴놀린으로부터 수득할 수 있다. 8-OH-1H-퀴놀린-2-온, 8-OH-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온, 2,6-다이하이드록시 아닐린 또는 관련된 헤테로사이클을 5-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, 5-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-2,3-다이온, 4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, 바이사이클릭 유도체로 전환시킬 수 있다. 인돌기반의 1,7-이치환되거나 또는 3,4-이치환된 바이사이클로 동족체의 산화는 상응하는 옥시-인돌 유도체를 제공한다. 다양한 아닐린을 문헌에서 개시된 과정을 사용하여 아이사틴 동족체로 전환시킬 수 있으며, 이들의 예가 하기 구체적인 실시예 부분에 개시된다. 일련의 [5:5] 바이사이클로 코어 (예를 들어 이미다조티아졸 및 피롤로피라졸론)의 합성이 구체적인 실시예에 개시된다. 다양한 그룹의 [6:5] 바이사이클로 코어들 또한, 예를 들어 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘[Katritzky A.R. et al. JOC 2003,

68, 4935-37], 피롤로피리미드[Norman M. et al. JMC 2000, 43, 4288-4312] 코어의 문헌 합성과 유사하게 수득할 수 있다. 이어서 이들 다양한 바이사이클로 코어들을 유도체화하여 화학식 I의 동족체들을 제공할 수 있다.

- <205> 종합적으로, 상기 나타낸 범위의 화학은 효능 있는 프로스테노이드 길항물질/작용물질의 제조를 허용한다. 상기 화학은 상기 코어 구조의 조작 및 최적의 작용기의 도입을 허용하여 소수성-친수성의 목적하는 균형을 제공하며; 이는 목적하는 위상을 갖는 수소 결합 공여체와 수용체의 도입을 허용하고; 목적하는 약학적 및 ADME 성질(예를 들어 막 투과성, 낮은 혈장 단백질 결합, 목적하는 대사 프로파일 등)을 성취하기에 적합한 목적하는 물리적 특성의 조절을 허용한다. 물리화학적 특성을 조절하는 능력은 경구의 생체이용율에 적합한 제형을 허용하며, 이는 차례로 목적하는 약물학적 반응을 성취하기 위해 포유동물에게 투여되는 용량의 크기 및 회수에 대한 조절을 허용한다. 대사 프로파일을 조절하는 능력은 약물-약물 상호작용에 대한 잠재성을 최소화한다. 따라서 본 발명의 범위는 연구에 유용한 도구가 되는 적합한 아이소자임 선택성을 갖는 효능 있는 프로스테노이드 길항물질의 제조를 제공할 뿐만 아니라 치료에 귀중한 화합물을 제공한다.

### 실시예

- <206> 하기의 특정한 비 제한적인 예들은 본 발명을 예시한다.
- <207> 실시예 1. P001의 제조
- <208> 인돌-7 카복살데하이드(I-1): 에틸 인돌-7m 카복실레이트를 문헌 과정에 따라 제조하였다(Batcho B. and Leimgruber, K., Org. Syn. Vol IIV, page 34-40). 250 ml의 무수 THF 중 메틸 7-인돌카복실레이트(13 g, 74.2 밀리몰) 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(10.9 g, 0.288 몰)을 나누어 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각한 후, 과량 하이드라이드를 물(12 ml), 15% NaOH(12 ml) 및 물(26 ml)을 첨가하여 퀸칭시켰다(quenched). 셀라이트 패드를 통과시켜 고체를 여과 제거하고, 여액을 진공에서 증발시켜(1H-인돌-7-일)-메탄올(10.7 g, 98%)을 수득했다. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>). 알콜 용액인, 400 ml의 염화메틸렌 중의 (1H-인돌-7-일)-메탄올(8.0 g, 54.3 밀리몰)에 황산화 산화망간(IV)(85%, 41.0 g, 0.40 몰)을 가하고, 주위 온도에서 72시간 교반하였다. 반응 혼합물에 200 ml의 염화메틸렌 및 400 ml의 메탄올을 가한 후, 전체 혼합물을 실리카겔의 패드를 통과시켜 여과하여 고체 물질을 제거하였다. 여액을 농축하여 조 생성물을 얻고, 이 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1H-인돌-7-카복살데하이드, I-1(6.55 g, 83%)을 수득하였다.<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>).
- <209> 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산 에틸 에스터(I-2): THF(20 ml)중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 320 mg, 8 밀리몰) 현탁액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(100 ml)에 트리에틸포스포노아세테이트(1.5g, 6.6 밀리몰)를 0°C에서 가했다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반한 후 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에, 인돌-7-카복살데하이드 I-1(450 mg, 3 밀리몰)을 0°C에서 가했다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반한 후 78°C로 가온하고 78°C에서 14시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각하고 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 15 ml)을 가해 퀸칭한 후 EtOAc(3 x 30 ml)로 추출했다. 합친 유기층을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 감압 하 제거했다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1:20 - 1:8)로 정제하여 목적하는 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산 에틸 에스터 I-2(450 mg, 68%)를 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z(216.3, 100%). <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>).
- <210> 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산(I-3): EtOH(100 ml) 및 H<sub>2</sub>O(30 ml) 중의 NaOH(1.2 g, 30 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산 에틸 에스터 2(3.2 g, 15 밀리몰)를 5°C에서 가했다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 10분간 교반하고, 이어서 78°C로 가온하고, 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%)을 가해 pH를 1로 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95/5, 3 x 150 ml)로 추출했다. 합친 유기상을 염수(2 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고, 아세톤/EtOAc/헥산으로 재결정화하여 정제하여 목적하는 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산 I-3(2.4 g, 86%)를 백색 고체로서 얻었다. MS(APCI<sup>-</sup>)m/z(186.2, 100%). LCMS(APCI<sup>-</sup>)>95%.
- <211> 티오펜-2-설폰산((E)-3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 ml)중의 티오펜 설폰아미드(1.05 g, 6 밀리몰), 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP, 1.56 g, 13 밀리몰) 및 1-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카보

다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 2.4 g, 13 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산 I-3(1.2 g, 6 밀리몰)을 실온에서 가했다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 5°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%) 을 가해 pH를 1로 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 100 ml)로 추출했다. 합친 유기상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 제공하고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:10:20 - 1:20:10)로 정제하여 목적하는 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드 I-4(1.2 g, 56%)을 백색 고체로서 수득했다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z(331.1, 100%). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%.

<212> 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드의 N-알킬화를 위한 일반적인 과정(A-1): DMF(5 ml) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 5 mg, 0.11 밀리몰)의 현탁액에 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드 I-4(20 mg, 0.066 밀리몰)을 0°C에서 가했다. [예외적으로, 사용된 Ar/R-CH<sub>2</sub>Br(Cl)이 예를 들면 HCl 염과 같은 염의 형태인 경우 추가적 당량의 NaH를 사용했다]. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하고 이어서 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에, 0°C에서 ArCH<sub>2</sub>Br(또는 Cl)(0.072 밀리몰, 1.1 당량)을 가하고 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16-48시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%)을 가해 pH를 1로 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 10 ml)로 추출했다. 합친 유기상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; /EtOAc/헥산, = 1:8 - 1:2)로 정제하고; 에테르로부터 재결정화 또는 트리테이션(trituration)하여 목적하는 N-알킬레이트화 티오펜-2-설폰산(3[CHR]-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드를 수득했다.

<213> 실시예 2. P002의 제조

<214> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 사용하여 화합물 P002를 제조했다.; MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 421.2, (100%). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >80%.

<215> 실시예 3. P006의 제조

<216> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 2-트리플루오로메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P006을 제조했다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z.= 489.4, (100%), LCMS(ESI<sup>-</sup>) >85%.

<217> 실시예 4. P007의 제조

<218> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 3-트리플루오로메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P007을 제조했다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 5.75 (2H, s), 6.47 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.23 (d, J = 15 Hz, 1H). LC/MS (86%) ESI<sup>-</sup> Calcd.: .490.5 m/z, found: 489.4 m/z (M-1).

<219>

<220> 실시예 5. P008의 제조

<221> 상기 일반적인 과정(A-1)과 2,5-다이메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P008을 제조했다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z. 449.3, (100%), LCMS(ESI<sup>-</sup>) >70%.

<222> 실시예 6. P009의 제조

<223> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 3,4-다이메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P009을 제조했다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z.= 449.4, (100%), LCMS(ESI<sup>-</sup>) >91%.

<224> 실시예 7. P010의 제조

- <225> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 2,6-다이클로로 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P010을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z=489.3$ , (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >70%.
- <226> 실시예 8. P011의 제조
- <227> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 3,4-다이클로로 벤질 브로마이드(50 mg, 0.33 밀리몰)를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)(100 mg, 0.3 밀리몰)의 알킬화에 이용하여 조 생성물(75 mg, 51 %)을 얻고, 추가로 에테르로부터 재결정화에 의해 정제하여 53 mg(>90%)의 화합물 P011을 밝은 황색 고체로 수득했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z=489.4$ , (100%). LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >90%.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,
- <228> 실시예 9. P017의 제조
- <229> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 4-메톡시벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P017을 제조했다.
- $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, methanol- $d_4$ ); 6.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.80 (1H, br), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LC/MS (65%) ESI Calcd.: 524.6 m/z, found: 523.5 m/z (M-1).
- <230>
- <231> 실시예 10. P035의 제조
- <232> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 5-브로모메틸-벤조[1,3]다이옥솔을 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P035을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z.= 465.3$ , (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >81 %.
- <233> 실시예 11. P36의 제조
- <234> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 3,5-다이메톡시-벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P36을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z=481.2$ , (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >77%.
- <235> 실시예 12. P043의 제조
- <236> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 (2-페닐)벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P043을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z=497.6$ (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >85%.
- <237> 실시예 13. P054의 제조
- <238> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 3-피리딜 메틸 브로마이드 하이드로브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P054을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z.=, 422.3$ , (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >95%.
- <239> 실시예 14. P055의 제조
- <240> 상기 일반적인 과정(A-1)에 따라 2-(3,5-다이메틸-4-메톡시)피리딜 메틸 브로마이드 하이드로브로마이드를 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드(I-4)의 알킬화에 이용하여 화합물 P055을 제조했다. MS( $\text{ESI}^-$ ) $m/z=480.3$ , (100%), LCMS( $\text{ESI}^-$ ) >80%.
- <241> 실시예 15. P056의 제조
- <242> 7-브로모-3-메틸-1H-인돌(I-5)의 제조: 2-브로모 나이트로벤젠을 문헌 과정(Dobbs A. J. Org Chem. 2001, 66, 638 - 641)에 따라 알릴 마그네슘 브로마이드와 반응시켜, 7-브로모-3-메틸-1H-인돌을 제조하였다.
- <243> (E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터(I-6)의 제조.

- <244> 트라이에틸아민(1 ml) 중의 화합물 I-5(300 mg, 1.42 밀리몰) 및 메틸 아크릴레이트(183 mg, 2.13 밀리몰)의 혼합물에, 팔라듐(II) 아세테이트(31 mg, 0.14 밀리몰) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(129 mg, 0.42 밀리몰)을 아르곤 하 실온에서 가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 실링된 압력 튜브 내에서 교반하고 이어서 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(50 ml)로 희석시키고, 물(3 x 30 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출제로서 EtOAc/헥산을 사용)에 의해 정제시켜 250 mg의 화합물 I-6을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>) 214.5(M-1).
- <245> (E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산(I-7)의 제조.
- <246> THF(5 ml) 및 메탄올(4 ml) 중의 (E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터(2, 180 mg, 0.84 밀리몰) 용액에 수성 NaOH(4 ml)을 실온에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl를 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 170 mg의 I-7를 얻었다.<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <247> 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)아크릴로일]-아미드(I-8)의 제조.
- <248> 다이클로로메탄(20 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 상기 산 I-7(170 mg, 0.84 밀리몰), 2-티오펜설폰아미드(163 mg, 1 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(207 mg, 1.7 밀리몰) 및 EDCI(325 mg, 1.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 170 mg의 화합물 I-8을 얻었다.<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)
- <249> I-8의 N-알킬화를 위한 일반적인 과정(A-2).
- <250> DMF 중의 아실 설폰아미드(I-8)의 용액에 실온에서 2.8 당량의 NaH(미네랄 오일 중의 60% 현탁액)을 가하였다; [예외적으로, 사용된 Ar/R-CH<sub>2</sub>Br(C1)이 예를 들면 HCl 염과 같은 염의 형태인 경우 추가적 당량의 NaH를 사용했다]. 상응하는 아릴 할라이드를 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% HCl로 산성화시켰다. 유기물을 물(3x), 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 진공에서 농축하고 잔사를 SiO<sub>2</sub> 플래쉬 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄을 사용)를 통해 정제하거나 재결정화하여 표제화합물을 얻었다.
- <251> 실시예 16. P057의 제조
- <252> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-(브로모메틸)나프탈렌을 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P057을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). MS(ESI<sup>-</sup>) 485.5(M-1), LC-MS: 97 % 순수.
- <253> 실시예 17. P084의 제조
- <254> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P084을 제조하였다. ESI M.S.은 (M-1): 435.4, 91 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)을 제공하였다.
- <255> 실시예 18. P086의 제조
- <256> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-클로로페닐 클로라이드를 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P086을 제조하였다.
- <257> 실시예 19. P087의 제조
- <258> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,4-다이클로로벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P087을 제조하였다. ESI M.S.은(M-1): 503.3, LCMS=84% <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)을 제조하였다.

- <259> 실시예 20. P088의 제조
- <260> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,5-다이플루오로 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P088을 제조하였다. ESI M.S.는(M-1): 471.4 LCMS 84% <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)을 제공하였다.
- <261> 실시예 21. P089의 제조
- <262> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 5-클로로-6-클로로메틸-벤조[1,3]다이옥솔을 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P089을 제조하였다. ESI M.S.는(M-1): 513.6, LCMS=80%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)을 제공하였다.
- <263> 실시예 22. P099의 제조
- <264> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-클로로메틸퀴놀린을 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P099을 제조하였다. ESI M.S. (M-1): 486.5, LCMS=92%을 제공하였다.
- <265> 실시예 23. P100의 제조
- <266> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-피리디닐 메틸 브로마이드 하이드로브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P100을 제조하였다. ESI M. S. (M-1) = 436.4, LCMS=86%을 제공하였다.
- <267> 실시예 24. P101의 제조
- <268> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 5-브로모메틸-벤조[1,3]다이옥솔을 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P101을 제조하였다. ESI M.S. (M-1): 479.3, LCMS = 87% <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)을 제공하였다.
- <269> 실시예 25. P102의 제조
- <270> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 5-브로모메틸-7-플루오로-2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥신을 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P102을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDC13) 2.35 (s, 3H), 4.93**

**(s, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.98 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H). LC/MS = 85% purity, MS (ESI-) Calcd. (M-H) 511.6; Found: 511.5.**

- <271>
- <272> 실시예 26. P103의 제조
- <273> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3, 4-다이플루오로 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P103을 제조하였다. ESI M.S(M-1) = 471.4, LCMS = 84%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)
- <274> 실시예 27. P109의 제조
- <275> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3-피리디닐 메틸 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 이용하여 화합물 P109를 제조하였다. ESI M.S(M-1) = 436.4, LCMS = 88% <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)
- <276> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설펜산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 제조.

- <277> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml) 중의(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산(I-7)(1 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 2 밀리몰)에 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아미드(1.1 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24-40 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 추가의 30 ml의 다이클로로메탄으로 희석하고 이어서 10% 수성 HCl 용액으로 pH가 1 - 2(pH 스트립)가 될 때 까지 산성화시켰다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압 하 농축하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:10:20-1:20:10)로 정제하여 목적하는 생성물 I-9을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ESI M.S.는(M-1): 436.4 with 88%을 제공하였다.
- <278> 실시예 28. P118의 제조
- <279> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,4-다이클로로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P118을 제조하였다. ESI MS(M-1) =573.1, LCMS = 97%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <280> 실시예 29. P119의 제조
- <281> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3-트라이플루오로메틸 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P119을 제조하였다. ESI MS(M-1) =573.0 LCMS = 96%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <282> 실시예 30. P120의 제조
- <283> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 4-플루오로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(1,3-다이메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P120을 제조하였다. ESI MS(M-1) =523.1 LCMS = 88%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <284> 실시예 31. P121의 제조
- <285> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3, 4-다이메톡시-2-피리딜 메틸 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(1,3-다이메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P121을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 568.3 LCMS = 96%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <286> 실시예 32. P122의 제조.
- <287> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(1,3-다이메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P122을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 505.0, LCMS = 91%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <288> 실시예 33. P123의 제조
- <289> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-클로로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(1,3-다이메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P123을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 539.3, LCMS = 94%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <290> 실시예 34. P124의 제조
- <291> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2,6-다이클로로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P124을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 573.2, LCMS = 99%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <292> 실시예 35. P125의 제조
- <293> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-브로모메틸-바이페닐을 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P125을 제조하였다. ESI MS(M-1) =579.5,

LCMS = 88%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.

- <294> 실시예 36. P135의 제조
- <295> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,4-다이플루오로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P135를 제조하였다. ESI MS(M-1) = 541.2 LCMS = 96%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <296> 실시예 37. P136의 제조
- <297> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,5-다이플루오로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P136을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 541.2 LCMS = 96%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <298> 실시예 38. P137의 제조
- <299> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 4-클로로 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P137을 제조하였다. ESI M.S. 제공 (M-1): 539.2, with 99% <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <300> 실시예 39. P138의 제조
- <301> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2,5-다이메틸벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P138을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 531.3, LCMS = 99%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <302> 실시예 40. P139의 제조
- <303> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 5-브로모메틸-벤조[1,3]다이옥솔을 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P139를 제조하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s 1H), 8.17 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 12.6 (br s, 1H). LC/MS = 95% purity, MS (ESI-) Calcd. (M-H+2) 549; Found: 549.**
- <304>
- <305> 실시예 41. P140의 제조
- <306> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3-트라이플루오로메톡시 벤실(benxy1) 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 P140을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 587.3, LCMS = 98%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <307> 실시예 42. P141의 제조
- <308> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3,5-다이메톡시 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P141을 제조하였다. ESI MS(M-1) = 563.3, LCMS = 93%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.
- <309> 실시예 43. P142의 제조
- <310> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 3-메톡시벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P142를 제조하였다. ESI MS(M-1) =

535.2, LCMS = 86%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.

<311> 실시예 44. P143의 제조

<312> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 4-트라이플루오로메톡시 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크틸로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P143을 제조하였다. ESI MS(M-1) =587.5, LCMS = 99%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.

<313> 실시예 45. P144의 제조

<314> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 4-브로모메틸-테트라하이드로-피란을 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크틸로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P144를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.02 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 6.4, 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.27 (d, J = 12 Hz, 1H). LC/MS (96%) ESI- Calcd. 513.5 m/z Found: 511.5 m/z

<315>

<316> 실시예 46. P145의 제조

<317> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 4-다이플루오로메톡시 벤질 브로마이드를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크틸로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P145를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.28 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (d, J = 15.0 Hz). LC/MS = 95% purity, MS (ESI-) Calcd. (M-H) 569; Found: 569.

<318>

<319> 실시예 47. P146의 제조

<320> 상기 일반적인 과정(A-2)에 따라 2-브로모메틸-퀴놀린을 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크틸로일]-아미드(I-9)의 알킬화에 이용하여 화합물 P146을 제조하였다. ESI MS(M-1) =556.0, LCMS = 96%. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증한다.

<321> 실시예 48. P072의 제조

<322> (3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-프로피온산 메틸 에스터), (I-10).

<323> 메탄올(15 ml) 및 EtOAc(5 ml) 중의 (E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크틸산 메틸 에스터(I-6a)(190 mg, 0.88 밀리몰) 및 Pd/C(5%, 100 mg)의 혼합물을 40 psi의 수소 압력 하에서 실온에서 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 상기 패드를 EtOAc 및 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축하여 170 mg의 생성물 I-10(3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-프로피온산 메틸 에스터)을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<324> 3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-프로피온산, (I-11): THF(8 ml) 및 메탄올(8 ml) 중의 에스터 I-10(170 mg, 0.78 밀리몰)의 용액에 2N 수성 NaOH(3 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 pH를 수성 2N HCl의 첨가에 의해 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40 ml)로 추출하였다. 합친 유기상물을, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 에테르/헥산으로 세척하여 75 mg의 3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-프로피온산(I-11)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<325> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-프로피오닐]-아미드, I-12:

<326> 다이클로로메탄(10 ml) 중의 상기 산 I-11(75 mg, 0.37 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜 설폰아미드(103 mg, 0.44 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(90 mg, 0.74 밀리몰) 및 EDCI(141 mg, 0.74 밀리몰)의 혼합물을 실온

에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 건조시키고, 묽은 수성 HCl, 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 에테르로 세척하여 60 mg의 아실-설폰아미드 I-12를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

- <327> 화합물 P072의 합성: DMF(3 ml) 중의 설폰아미드 I-12(35 mg, 0.084 밀리몰) 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 2,4-다이클로로-벤질 클로라이드(47 mg, 0.24 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 메틸렌 클로라이드(12 ml)으로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 에테르/헥산으로 세척하여 33 mg의 P072을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 575.2(M-1), LCMS: 86 %. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <328> 실시예 49. P073의 제조
- <329> DMF(3 ml) 중의 설폰아미드 I-12(35 mg, 0.084 밀리몰) 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 2-(브로모메틸)나프탈렌(53 mg, 0.24 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 메틸렌 클로라이드(12 ml)로 희석했다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조하였다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 에테르/헥산으로 세척하여 35 mg의 화합물 P073을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 557.0(M-1), LCMS: 70 %. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <330> 실시예 50. P078 및 P079의 제조
- <331> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, (I-13)의 제조.
- <332> DMF(15 ml) 중의 상기 메틸 에스터(I-6a)(730 mg, 3.4 밀리몰) 용액에 NaH(오일 중의 60%, 272 mg, 6.8 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(1326 mg, 6.8 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 메틸렌 클로라이드(150 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 50 ml), 물(4 x 100 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 60 mg의 상기 메틸 에스터, I-13 및 470 mg의 상기 에스터 I-14(3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산 2,4-다이클로로-벤질 에스터)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <333> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산, (I-15)의 합성.
- <334> THF(6 ml) 및 메탄올(6 ml) 중의 에스터 I-13(300 mg, 0.8 밀리몰) 용액에 수성 2N NaOH(3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 pH를 수성 2N HCl을 첨가하여 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 에테르로 세척하여 280 mg의 산 I-15을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <335> P079의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 중의 상기 산 I-15(54 mg, 0.15 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(42 mg, 0.18 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(37 mg, 0.3 밀리몰) 및 EDCI(57 mg, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml), 및 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄)에 의해 정제하여 45 mg의 화합물 P079을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 573.1(M-1), LCMS: 93 %. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <336> 실시예 51. P090의 제조
- <337> 다이클로로메탄(5 ml) 중의 상기 산 I-15(54 mg, 0.15 밀리몰), 벤젠설폰아미드(28 mg, 0.18 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(37 mg, 0.3 밀리몰) 및 EDCI(57 mg, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여 40 mg의 화합물 P090을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 499.3(M-1), LCMS:

92 % . <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<338> 실시예 52. P074의 제조

<339> EtOH(5 ml) 중의 P001(40 mg, 0.8 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 Pd/C(60 mg)를 실온에서 가하였다. 상기 플라스크를 비우고 H<sub>2</sub>(3x)로 채우고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 72 시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과해내고 EtOH(3 x 10 ml)로 세척하였다. 용매를 진공 하 제거하여 잔사를 얻고 이를 아세톤/EtOAc/헥산으로의 재결정화에 의해 정제하여 목적하는 P074(25 mg, 60% 수율)을 회색이 도는 백색(off-white) 고체로서 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 473.4(M-1), LCMS(ESI<sup>-</sup>) >90%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<340> 실시예 53. P005의 제조

<341> 무수 DMF(1 ml) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 5 mg, 0.122 밀리몰) 현탁액에, 0°C에서 DMF(1 ml) 중의 티오펜-2-설폰산(3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드 I-8(20 mg, 0.061 밀리몰) 용액을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고 0°C로 냉각하고 2-나프토일 클로라이드(13 mg, 0.067 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(1 ml)을 가하고 혼합물을 에테르/EtOAc 8:2(2 X 15 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 혼합물을 여과하고 용매를 제거하고, 조 생성물을 메틸렌 클로라이드, 2% MeOH/메틸렌 클로라이드를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4.5 mg의 화합물 P005를 제조하였다.

<342> 실시예 54. P016의 제조

<343> 트라이플루오로-N-(3-1H-인돌-7-일-프로피오닐)-메탄설폰아미드, I-17의 합성. DMF(30 ml) 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 360 mg, 9.0 밀리몰)의 현탁액에 3-(1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-7(560 mg, 3.0 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 승온하고 2시간 동안 교반하고 이어서 0°C로 냉각했다. 이 용액에, 2-브로모메틸나프탈렌(680 mg, 3.1 밀리몰)을 0°C에서 가하고 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각하고 수성 10% HCl을 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 용매를 감압 하 건조하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; /EtOAc/헥산, = 1:8 - 1:2)로 정제하여 목적하는 아크릴산, I-17(400 mg, 41 %)을 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) m/z(326, 100%), LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>).

<344> P016의 합성.

<345> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml) 중의 트라이플루오로메틸설폰아미드(17 mg, 0.11 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 20 mg, 0.18 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 32 mg, 0.18 밀리몰)의 교반중인 용액에 중간물 I-17(33 mg, 0.1 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, 이어서 5°C로 냉각하고 pH가 1이 될 때까지 수성 HCl(10%)을 가하여 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;EtOAc/헥산 = 1:4 - 2:1)로 정제하여 P016(26 mg, 56%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

### <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H), 8.45 (d, J = 15 Hz, 1H). LC/MS (99%) ESI<sup>-</sup> Calcd.: 458.5 m/z, found: 457.4 m/z (M-1).

<346>

<347> 실시예 55. P003의 제조

<348> 빙초산(1 ml) 중의 티오펜-2-설폰산((E)-3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드 I-8(20 mg, 0.062 밀리몰)의 현탁액에 소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 8 mg, 0.124 밀리몰)를 0°C에서 소량씩 가하였다. 혼합물을 실온

로 승온하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 이어서 물(1 ml)로 킨칭시켰다. 혼합물을 수성 5% NaHCO<sub>3</sub>을 가하여 pH를 5로 조정하고 메틸렌 클로라이드(2 X 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고 건조하였다(MgSO<sub>4</sub>). 용액을 여과하고 용매를 감압 하 제거하여 상기 생성물, I-18을 제조하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 수성 DMF(1 ml) 중의 탄산칼륨(17 mg, 0.123 밀리몰)의 현탁액에, 인돌린 I-18(20 mg, 0.061 밀리몰), 2-브로모메틸 나프탈렌(13.5 mg, 0.061 밀리몰) 및 요오드화칼륨(10 mg, 0.061 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고 물(5 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 에테르(2 X 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 ml), 염수(2 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 제조용 크로마토그래피하여 생성물 P003을 수득하였다.

<349> 실시예 56. P045의 제조

<350> 빙초산(10 ml) 중의 티오펜-2-설폰산((E)-3-1H-인돌-7-일-아크릴로일)-아미드 I-4(120 mg, 0.39 밀리몰)의 현탁액에 소듐 시아노보로하이드라이드(95%, 150 mg, 2.5 밀리몰)을 실온에서 조금씩 가하였다. 생성된 혼합물을 가온하고 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 반응물을 물(10 ml)을 0°C에서 가하여 킨칭시켰다. 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20:1, 3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산, = 1:5 - 1:1)로 정제하여 목적하는 인돌린 I-18(80 mg, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z = 335.2. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7 ml) 중의 인돌린 I-18(37 mg, 0.11 밀리몰)의 교반 중의 용액에 트라이에틸아민(21 mg, 0.22 밀리몰)과 이어서 2-나프탈렌설폰일 클로라이드(25 mg, 0.11 밀리몰)를 0°C에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 이어서 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10:1, 3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고 용매를 감압 하 건조시켜 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산, = 1:5-1:1)로 정제하여 목적하는 생성물P045(12 mg, 21 %)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z = 523.5, 100%, LCMS(ESI<sup>-</sup>) >70%.

1H NMR (500 MHz, CD3OD) 2.11 (t, J =

8.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H)

7.11 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60

(m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 3.5, 0.5 Hz, 1H), 7.87 (m,

2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

<351>

<352> 실시예 57. P085의 제조

<353> (E)-3-(3-아세틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터, I-19. DMA(5 ml) 중의 메틸 에스터 I-2a(645 mg, 3 밀리몰) 용액이 담긴 미리 건조시킨 둥근 바닥 플라스크(100 ml)에 POCl<sub>3</sub>(330 μl)을 0-5°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 20분간 교반하고 40°C로 승온시키고 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 얼음-물 현탁액(50 ml) 내에 붓고 이어서 수성 NaOH(10 ml 물 중의 0.5 g)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(3 x 50 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 건조시켜 목적하는 I-19(450 mg, 58% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 256.3(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<354> (E)-3-[3-아세틸-1-(2,4-다이클로로-벤질)-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-20. DMF(40 ml) 중의 I-19(400 mg, 1.6 밀리몰), KI(300 mg) 및 CsCO<sub>3</sub>(600 mg)의 교반 중인 현탁액이 담긴 RBF(250 ml)에 2,4-다이클로로-벤질클로라이드(350 mg, 1.8 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 10 ml)을 가하고 이어서 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:8 - 1:2)로 정제하여 I-20(480 mg, 74% 수율)를

황색 고체로서 얻었다. MS(ESI+) = 416.7(M). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<355> (E)-3-[3-아세틸-1-(2,4-다이클로로-벤질)-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-21. EtOH(20 ml) 및 H<sub>2</sub>O(10 ml) 중의 NaOH(300 mg, 7.5 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 I-20(300 mg, 0.7 밀리몰)을 5°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%)을 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(100 ml)을 가하고 이어서 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 생성물을 얻고 아세톤/EtOAc/Hex으로 재결정화하여 정제하여 상기 산 I-21(260 mg, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 386.4(M-2). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >90%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<356> P085의 합성. c(5 ml) 중의 2-티오펜 설펜아미드(28 mg, 0.17 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 23 mg, 0.3 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 40 mg, 0.4 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-21(60 mg, 0.16 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)의 첨가 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:1:4, EtOAc)에 의해 정제하여 목적하는 생성물 P085(35 mg, 40% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 2.53 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.20 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H). LC/MS (78%) ESI<sup>-</sup> Calcd.: 533.5 m/z, found: 535.1 m/z (M).

<357>  
<358> 실시예 58. P091의 제조

<359> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-아이소프로페닐-1H-인돌-7-일]-아크릴산메틸 에스터, I-22. THF(55 ml) 중의 Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br(1300 mg, 0.6 밀리몰)의 교반중인 용액이 담긴 미리 건조시킨 RBF(250 ml)에 BuLi(2.0 ml, 에테르 중의 1.6 M)을 0°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 이어서 40°C로 가열하고 40°C 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 I-20(460 mg, 1.1 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고 이어서 40°C로 가열하고 40°C 3시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각 후, 혼합물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 5 ml)로 퀀칭하고 이어서 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1:8 - 1:4)에 의해 정제하여 목적하는 I-22(380 mg, 85% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI+): 414.8(M). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<360> 3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-아이소프로필-1H-인돌-7-일]-프로피온산메틸 에스터, I-23. EtOH(55 ml) 중의 I-22(260 mg, 0.6 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 수성 Pd/C(30 mg)을 실온에서 가하였다. 이어서 진공으로 하고 H<sub>2</sub>로 3회 충전하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 촉매를 여과해내고 EtOAc(3 x 50 ml)로 세척하고 여액을 물(3 x 50 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 I-23(240 mg, 95% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<361> 3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-아이소프로필-1H-인돌-7-일]-프로피온산, I-24. EtOH(30 ml) 및 H<sub>2</sub>O(20 ml) 중의 NaOH(200 mg, 5 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 I-23(180 mg, 0.4 밀리몰)을 5°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(100 ml)을 가하고 이어서 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 생성물을 얻고 아세톤/EtOAc/Hex에 의한 재결정화로 정제하여 목적하는 I-24(150 mg, 90% 수율)를 황색 고체

로서 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 388.3(M-1). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >85%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<362> P091의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml) 중의 2-티오펜셀폰아미드(28 mg, 0.16 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 30 mg, 0.3 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 40 mg, 0.4 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 프로피온산 I-24(60 mg, 0.15 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하였다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 = 1:1, EtOAc)로 정제하여 목적하는 목적물 P091(40 mg, 40% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) m/z = 535.2, (M+); LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<363> 실시예 59. P092의 제조

<364> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜셀폰아미드(21 mg, 0.09 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 15 mg, 0.2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 20 mg, 0.2 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-24(30 mg, 0.08 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하였다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 = 1:1, EtOAc)로 정제하여 목적하는 목적물 P092(15 mg, 32% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z = 603.2, (M-1); LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<365> 실시예 60. P093의 제조

<366> DMSO-d<sub>6</sub>(1 ml) 중의 P091(3 mg, 0.05 밀리몰)의 교반중인 용액이 담긴 바이알(10 ml)에 HCl(진한, 3 ml)을 0℃에서 천천히 가하였다. 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 4시간 동안 교반하고 이어서 0℃로 냉각하고 물(10 ml)을 가하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물로 세척하고 공기 상에서 건조시키고 이어서 진공 하하여 옥시인들 유도체 P093(1.5 mg, 48% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H). LC/MS (97%) ESI  
Calcd.: 551.5 m/z, found: 551.2 m/z (M).

<367>

<368> 실시예 61. P069의 제조

<369> (E)-3-(3-포르밀-1-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산 에틸 에스터, I-23. DMF(5.2 ml) 중의 I-2(2.6 g, 13 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(100 ml)에 POC1<sub>3</sub>(1250 μl)을 0-5℃에서 적가하였다. 생성된 반응을 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 20분간 교반하고 이어서 40℃로 가열하고 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 얼음-물 현탁액(50 ml)에 붓고 이어서 수성 NaOH(20 ml 물 중의 1.5 g)를 가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하고 합친 유기층을 물(3 x 100 ml)로 추출하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 목적하는 I-23(2.0 g, 75%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) 242.2(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<370> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-포르밀-1H-인돌-7-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-24. DMF(40 ml) 중의 I-23(480 mg, 2 밀리몰), KI(500 mg) 및 CsCO<sub>3</sub>(1 g)의 교반 중인 용액이 담긴 RBF(250 ml)에 2,4-다이클로로-벤질

클로라이드(440 mg, 2.4 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 10 ml)을 가하고 이어서 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 이를 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:4 - 1:2)로 정제하여 목적하는 I-24(400 mg, 50%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 402.3(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<371> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-포르밀-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-25: EtOH(5 ml) 및 H<sub>2</sub>O(3 ml) 중의 NaOH(80 mg, 2 밀리몰) 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 I-24(80 mg, 0.2 밀리몰)를 5°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50°C로 가열하고 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 수성 HCl(10%)을 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(20 ml)을 가하고 이어서 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 생성물을 얻고 아세톤/EtOAc/Hex에 의한 재결정화로 정제하여 목적하는 I-25(60 mg, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 372.1(M-2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<372> P069의 합성. c(5 ml) 중의 2-티오펜설폰아미드(9 mg, 0.05 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 20 mg, 0.2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 25 mg, 0.3 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-25(9 mg, 0.03 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)의 첨가 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:1:4, EtOAc)로 정제하여 목적하는 목적물 P069(6.3 mg, 45% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, methanol-d<sub>4</sub>); 5.70 (s, 2H), 6.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H),

6.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.70

(m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H). LC/MS (71%) ESI

Calcd.: 519.4 m/z, found: 517.4 m/z (M-2).

<373>

<374> 실시예 62. P062의 제조

<375> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-하이드록시메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산에틸 에스터, I-26: EtOH(5 ml) 중의 I-24(100 mg, 0.25 밀리몰)의 교반 중인 현탁액이 담긴 RBF(100 ml)에 NaBH<sub>4</sub>(100 mg, 과잉)를 0°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 5 ml)을 가하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 30 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(3 x 30 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산(1:4에서 1:1 구배)로 정제하여 상기 알코올 I-26(85 mg, 84% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(APCI<sup>+</sup>): 406.2(M+2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<376> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-하이드록시메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-27. MeOH(15 ml) 중의 I-26(80 mg, 0.2 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 수성 NaOH(2N, 0.5 ml)를 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C로 가온하고 80°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(20 ml)을 가하고 이어서 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산= 1:4 - 1:1, EtOAc)로 정제하여 산 I-27(65 mg, 80% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 374.3(M-2). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >90%. <sup>1</sup>H-NMR(500MHz).

<377> P062의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml) 중의 2-티오펜설폰아미드(35 mg, 0.15 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 45 mg, 0.5 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드하이드로클로라이드(EDCI, 60 mg, 0.6 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-27(25 mg, 0.07 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하였다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)을 가하고, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 = 1:1, EtOAc)로 정제하여 P062(16 mg, 35% 수율)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z = 519.3, (M-2); LCMS(ESI<sup>-</sup>) >85%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<378> 실시예 63. P070의 제조

<379> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메톡시메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-28. DMF(5 ml) 중의 NaH(15 mg, 0.25 밀리몰)의 교반 중의 용액이 담긴 RBF(25 ml)에 I-26(30 mg, 0.08 밀리몰)을 0℃에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 90분 간 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고 MeI(1 ml)를 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 72시간 동안 교반하고 0℃로 냉각시키고 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 1 ml)을 가하고 이어서 EtOAc(2 x 5 ml)로 추출하고, 합친 유기층을 물(2 x 5 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 = 1:8)로 정제하여 I-28(17 mg, 50% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<380> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메톡시메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-29. MeOH(1 ml) 및 물(2 ml) 중의 NaOH(50 mg, 1.2 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 에스터 I-28(17 mg, 0.04 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃로 가열하고 50℃에서 4시간 동안 교반하고 이어서 5℃로 냉각시키고, 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 물(10 ml)로 희석시킨 후, 혼합물을 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:4 - 1:1, EtOAc)에 의해 정제하여 산 I-29(15 mg, 90% 수율)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 388.3(M-2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz).

<381> P070의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml) 중의 2-티오펜설폰아미드(15 mg, 0.09 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 20 mg, 0.2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 25 mg, 0.25 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-29(10 mg, 0.025 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)을 가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc/헥산 = 1:1)로 정제하여 P070(1.5 mg, 10% 수율)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.

### <sup>1</sup>H NMR (500

MHz, methanol-d<sub>4</sub>); 3.39 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.16 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H).

LC/MS (78%) ESI<sup>-</sup> Calcd.: 535.5 m/z, found: 535.0 m/z (M-1).

<382>

<383> 실시예 64. P060의 제조

<384> (E)-3-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터, I-30의 합성. 트라이에틸아민(1.5 ml) 중의 7-브로모-5-플루오로-1H-인돌 [공지의 방법에 의해 제조됨(Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641(2001)], (400 mg, 1.87 밀리몰) 및 메틸 아크릴레이트(241 mg, 2.8 밀리몰)의 혼합물에 아르곤 분위기 하 실온에서, 팔라듐(II)

아세테이트(43 mg, 0.19 밀리몰) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(170 mg, 0.56 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실링된 압력 튜브 내에서 100°C에서 4시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)로 희석하고, 물(3 x 30 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산을 사용)로 정제하여 300 mg의 화합물 I-30을 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<385> (E)-3-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-31의 합성. THF(5 ml) 및 메탄올(4 ml) 중의 화합물 I-30(219 mg, 1 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(4 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl을 가하여 pH를 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 180 mg의 산 I-31을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 204.2(M-1).

<386> 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드, I-32의 합성. 다이클로로메탄(20 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-31(180 mg, 0.88 밀리몰), 2-티오펜설폰아미드(172 mg, 1.2 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(215 mg, 1.77 밀리몰) 및 EDCI(336 mg, 1.77 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 150 mg의 설폰아미드 I-32를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<387> P060의 합성. DMF(2 ml) 중의 I-32(45 mg, 0.13 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 16 mg, 0.4 밀리몰)을 0°C에서 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2-(브로모메틸) 나프탈렌(57 mg, 0.26 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 30 mg의 화합물 P060을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 489.4(M-1), LC-MS: 80 % .

<388> 실시예 65. P061의 제조

<389> DMF(2 ml) 중의 I-32(45 mg, 0.13 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 16 mg, 0.4 밀리몰)을 0°C에서 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(51 mg, 0.26 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 55 mg의 화합물 P061을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 509.3(M-1), LC-MS: 93 %.

<390> 실시예 66. P063의 제조

<391> (E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터, I-33의 합성. 트라이에틸아민(4 ml) 중의 7-브로모-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌, [I-30의 유사물로서 제조함, Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641(2001)의 방법에 의거함], (870 mg, 3.8 밀리몰) 및 메틸 아크릴레이트(819 mg, 9.5 밀리몰)의 혼합물에 팔라듐(II) 아세테이트(112 mg, 0.5 밀리몰) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(428 mg, 1.42 밀리몰)을 아르곤 분위기 하 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실링된 압력 튜브 내에서 100°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70 ml)로 희석시키고, 물(3 x 40 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 690 mg의 화합물 I-33을 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<392> (E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-34의 합성. THF(5 ml) 및 메탄올(5 ml) 중의 화합물 I-33(233 mg, 1 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl을 가하여 pH를 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40 ml)로 추출하였다. 합친 유기

상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 210 mg의 산 I-34를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<393> 티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드, I-35의 합성. 다이클로로메탄 (10 ml) 중의 산 I-34(100 mg, 0.46 밀리몰), 2-티오펜설폰아미드(90 mg, 0.55 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(112 mg, 0.92 밀리몰) 및 EDCI(176 mg, 0.92 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 묽은 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 생성된 고체를 여과하고 물, 다이클로로메탄으로 세척하여 55 mg의 화합물 4를 제조하였다. 남은 다이클로로메탄 모액을 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 45 mg의 아실 설폰 아미드 I-35를 제조하였다. 총 100 mg의 화합물 I-35를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<394> P063의 제조.

<395> DMF(3 ml) 중의 화합물 I-35(45 mg, 0.12 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)를 0°C에서 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(47 mg, 0.24 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 에테르로 세척하여 55 mg의 화합물 P063을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (s, 3H), 5.52**

**(s, 2H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.4 (bs, 1H). LC/MS (94%) ESI- Calcd. 521.4 m/z Found: 521.6 m/z**

<396>

<397> 실시예 67. P065의 제조

<398> DMSO(1 ml) 중의 화합물 P063(10 mg, 0.02 밀리몰)의 용액에 농축된 하이드로클로라이드(3 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산을 사용)로 정제하여 4 mg의 화합물 P065을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 537.3(M-1), LC-MS: 77 %.

<399> 실시예 68. P064의 제조

<400> DMF(3 ml) 중의 화합물 I-35(45 mg, 0.12 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)을 0°C에서 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2-(브로모메틸) 나프탈렌(53 mg, 0.24 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔사를 에테르/헥산으로 세척하여 55 mg의 화합물 P064을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>) 503.4(M-1), LC-MS: 95 %.

<401> 실시예 69. P066의 제조

<402> DMSO(1 ml) 중의 화합물 P064(10 mg, 0.02 밀리몰)의 용액에 농축된 하이드로클로라이드(3 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산을 사용)로 정제하여 4 mg의 화합물 P066을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.61

(d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.62 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H). LC/MS (80%) ESI-  
Calcd. 519.6 m/z Found: 519.4 m/z.

<403>

<404> 실시예 70. P067의 제조

<405>

4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 [(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드, I-36의 합성. 다이클로로메탄(10 ml) 중의 산 I-34(100 mg, 0.46 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(128 mg, 0.55 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(112 mg, 0.92 밀리몰) 및 EDCI(176 mg, 0.92 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 묽은 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 생성된 고체를 여과하고 고체를 물, 다이클로로메탄으로 세척하여 140 mg의 화합물 I-36을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 433.1(M-1) LC-MS: 97

<406>

P067의 합성. DMF(3 ml) 중의 설폰아미드 I-36(52 mg, 0.12 밀리몰) 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)을 0°C에서 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(47 mg, 0.24 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 35 mg의 화합물 P067을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>) 2.25 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.74 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.5(br s, 1H). LC/MS (98%) ESI- Calcd. 591.3 m/z Found: 591.1 m/z

<407>

<408>

실시예 71. P068의 제조

<409>

DMF(3 ml) 중의 화합물 I-36(52 mg, 0.12 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 15 mg, 0.37 밀리몰)을 0°C에 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2-(브로모메틸) 나프탈렌(53 mg, 0.24 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 44 mg의 화합물 P068을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 571.3(M-1) LC-MS: 97 %.

<410>

실시예 72. P077의 제조

<411>

메탄올(5 ml) 및 THF(5 ml) 중의 화합물 P064(25 mg, 0.05 밀리몰) 및 Pd/C(5%, 50 mg)의 혼합물을 40 psi의 수소 압력 하에서 실온에서 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용매의 제거 후, 잔사를 에테르로 세척하여 16 mg의 화합물 P077을 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 505.4(M-1), LC-MS: 86 %.

<412>

실시예 73. P076의 제조

<413>

DMSO(1 ml) 중의 화합물 P068(10 mg, 0.017 밀리몰) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17 mg, 0.052 밀리몰)의 혼합물에 요오도메탄(2 방울)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고 이어서 묽은 수성 HCl(2 x 8 ml), 물(4 x 8 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그

래피(용출액으로서 다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 5 mg의 화합물 P076을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.33 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.89 (d, 15.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.27 (d, J = 15.0 Hz, 1H).

<414>

<415> 실시예 74. P058의 제조

<416> DMSO(1 ml) 중의 화합물 P056(7 mg, 0.014 밀리몰)의 용액에, 농축된 하이드로클로라이드(3 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 다이클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(4 x 6 ml)로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 6 mg의 화합물 P058을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>) 519.4(M-1), LC-MS: 76 %.

<417>

<418> 실시예 75. P059의 제조

DMSO(5 ml) 중의 화합물 P057(33 mg, 0.067 밀리몰)의 용액에, 농축 하이드로클로라이드(2 ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 EtOAc(40 ml)로 희석시키고, 물(3 x 30 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용)로 정제하여 15 mg의 화합물 P059을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>) 1.49 (d, J = 7.5Hz, 3H), 3.79 (q, J = 7.5Hz, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.5Hz, 1H), 12.3 (bs, 1H). LC/MS (99%) ESI- Calcd. 501.6 m/z Found: 501.4 m/z

<419>

<420> 실시예 76. P107의 제조

<421> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산(I-37)의 합성: DMSO(3 ml) 중의 화합물 I-15(135 mg, 0.375 밀리몰)에, 40 ml의 AcOH/진한 HCl(4:1)의 혼합물을 실온에서 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고 이어서 물(4 x 200 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 105 mg의 화합물 I-37를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<422>

P107의 합성. 다이클로로메탄(8 ml) 중의 산 I-37(56 mg, 0.15 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(42 mg, 0.18 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(37 mg, 0.3 밀리몰) 및 EDCI(57 mg, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 40 mg의 화합물 P107을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 589.0(M-1), LC-MS: 87 %.

<423>

<424> 실시예 77. P112의 제조.

화합물(E)-3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴산(I-39)의 합성: I-39의 가수분해. DMF(15 ml) 중의 산 I-7(300 mg, 1.5 밀리몰)의 용액에 NaH(오일 중의 60%, 180 mg, 4.5 밀리몰)을 0°C에서 가하고, 실온에서 20분간 교반하고, 이어서 2-(브로모메틸) 나프탈렌(365 mg, 1.65 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(2 x 100 ml), 물

(4 x 100 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하여 165 mg의 화합물 I-39을 제조하였다. 수율: 32%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<425> (E)-3-(3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, (I-40)의 합성. DMSO(3 ml) 중의 화합물 I-39(102 mg, 0.3 밀리몰)의 용액에 40 ml의 AcOH/진한 HCl(4:1)의 혼합물을 실온에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고 이어서 물(4 x 200 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 80 mg의 화합물 I-40을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<426> P112의 합성.

<427> 다이클로로메탄(8 ml) 중의 산 I-40(53 mg, 0.15 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(42mg, 0.18 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(37 mg, 0.3 밀리몰) 및 EDCI(57 mg, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 40 mg의 화합물 P112을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 569.4(M-1), LC-MS: 82 %.

<428> 실시예 78. P110의 제조

<429> THF(15 ml) 및 95% t-BuOH/H<sub>2</sub>O(30 ml) 중의 화합물 P057(160 mg, 0.33 밀리몰)의 혼합물에 95%t-BuOH/H<sub>2</sub>O(4 ml) 및 THF(2 ml) 중의 NBS(125 mg, 0.7 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, NBS(125 mg, 0.7 밀리몰)을 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 EtOAc에 용해시키고 물(3 x 50 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 135 mg의 화합물 P110을 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 581.1(M-1), LC-MS: 82 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<430> 실시예 79. P111의 제조

<431> THF(6 ml) 및 물(3 ml) 중의 화합물 P057(58 mg, 0.1 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 0.15 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 pH를 2N 수성 HCl을 가하여 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 6 mg의 화합물 P111을 제조하였다.

1H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.73 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.71 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H). LC/MS (81%) ESI+ Calcd. 517.6 m/z Found: 517.4 m/z

<432>

<433> 실시예 80. P161의 제조

<434> (E)-3-(3-플루오로-3-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, (I-41)의 합성. 아세트나이트릴(8 ml) 및 물(3 ml) 중의 화합물 I-39(160 mg, 0.47 밀리몰)의 혼합물에 셀렉트플루오르 (Selectfluor)(500 mg, 1.41 밀리몰)을 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 EtOAc로 희석하고 이어서 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 65 mg의 화합물 I-41을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>19</sup>F-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<435> P161의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 중의 산 I-41(32 mg, 0.085 밀리몰), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드 (23 mg, 0.1 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(21 mg, 0.17 밀리몰) 및 EDCI(33 mg, 0.17 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml),

염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 12 mg의 화합물 P161을 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 589.0(M-1), LC-MS: 91 %. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>).

<436> 실시예 81. P160의 제조

<437> 다이클로로메탄(5 ml) 중의 산 I-41(32 mg, 0.085 밀리몰), 2-티오펜설폰아미드(16 mg, 0.1 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(21 mg, 0.17 밀리몰) 및 EDCI(33 mg, 0.17 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl(2 x 10 ml), 물(4 x 10 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 20 mg의 화합물 P160을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.90 (d, J = 22Hz, 3H), 5.20 (d, J = 16Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16Hz, 1H), 6.02 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H). LC/MS (93%) ESI-  
Calcd. 519.6 m/z Found: 519.3 m/z

<438>

<439> 실시예 82. P044의 제조

<440> 1-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-7-카복실산 메틸 에스터, (I-41)의 합성. DMF(10 ml) 중의 문헌 과정[Batcho B. 및 Leimgruber, K., Org. Syn. Vol IIV, page 34-40]에 따라 제조된 1H-인돌-7-카복실산 메틸 에스터(1 g, 5.7 밀리몰)에 NaH(오일 중의 60%, 275 mg, 6.9 밀리몰)을 0°C에서 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 2-(브로모메틸)나프탈렌(1.26 g, 5.7 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. DMF를 제거하고, EtOAc(25 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 물(2 x 15 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 제거하였다. 반응은 1.59 g의 화합물 I-41을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<441> (1-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-7-일)-메탄올, (I-42)의 합성. 15 ml의 무수 THF중의 빙랭의 LiAlH<sub>4</sub>(216 mg, 5.7 밀리몰)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 8 ml 무수 THF 중의 에스터 I-41(940 mg, 2.85 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 승온하였다. TLC(25% EtOAc/헥산)는 개시 물질을 보이지 않았다. 1 ml 물, 1 ml NaOH 1N, 1.5 ml의 물을 서서히 가하여 혼합물을 0°C로 쿨링시켰다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 현탁액을 여과해내고 고체를 THF 및 EtOAc으로 수회 세척하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 800 mg 조 생성물을 제조하였다. 칼럼크로마토그래피(5%-15% EtOAc/ 헥산을 사용)로 정제하여 450 mg 알코올 I-42을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

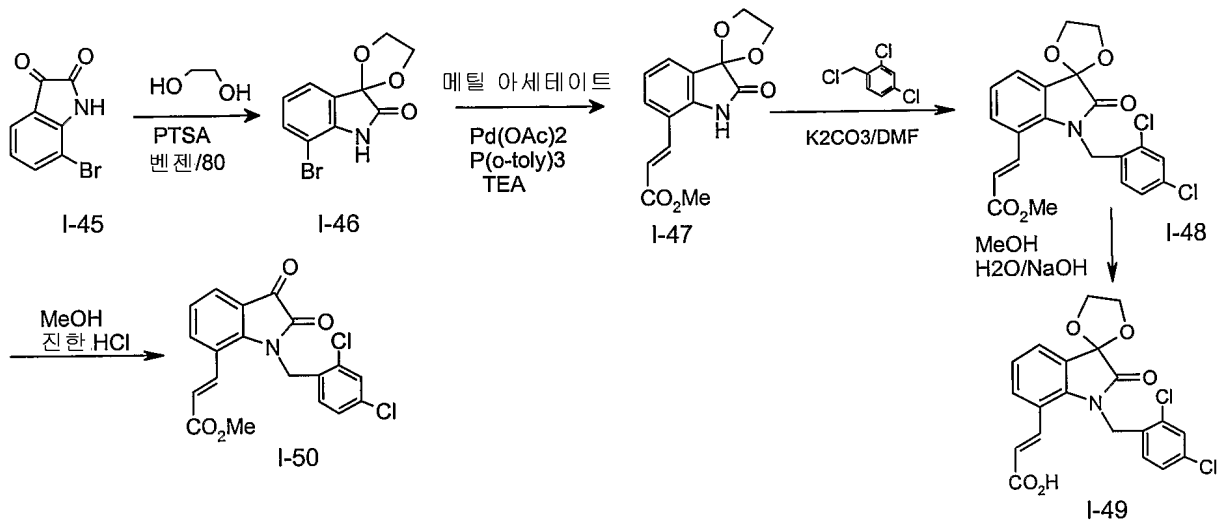
<442> P044의 합성:

<443> 1 ml 무수 메틸렌 클로라이드 중의 알코올 I-42(57.8 mg, 0.2 밀리몰)에 다이에톡시포스피닐 아이소시아네이트(34 mg, 0.191 밀리몰)을 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 3시간 더 교반했다. 수성 작업 이후, 칼럼크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내지 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 사용)로 정제하여 79 mg의 화합물 P044을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.21-1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 4.01- 4.10 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.2 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.42- 7.45 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8.0 Hz, 2H) LC-MS (93%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 466 m/z Found: 465.

<444>

<445> 실시예 83. P 108의 제조



<446>

<447> 7-브로모-1H-인돌-2,3-다이온, I-45의 합성. 물(150 ml) 중의 클로랄 하이드레이트(12 g, 66 밀리몰)의 교반중인 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(14 g 100 밀리몰) 및 2N 수성 HCl(60 ml) 중의 2-브로모아닐린(9 g, 50 밀리몰)의 현탁액을 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 30분간 가열하여 환류하고, 이어서 실온으로 냉각하였다. 생성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 진공 상에서 50°C에서 건조시켜 조 N-(2-브로모-페닐)-2-하이드록시이미노-아세트아미드, (I-44)(9 g)을 제조하고 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다. 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(80 ml)의 교반중인 용액(50°C로 예열)이 담긴 RBF(500 ml)에 중간물 I-44를 조금씩 50°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C로 가열하고 80°C에서 30분간 교반하고, 이어서 실온으로 냉각하고, 600 ml의 교반 중인 빙냉 용액에 부었다. 형성된 용액을 여과해내고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 50°C에서 진공 상에서 건조시켜 목적하는 I-45(5.2 g, 2 단계에 대하여 44%)를 제조하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 227(M+1). <sup>1</sup>H-NMR:(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<448> I-46의 합성:

<449> 건조 벤젠(200 ml) 중의 7-브로모-인돌-2,3-다이온 I-45(5 g, 22 밀리몰) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(500 mg, 10몰%)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 에틸렌 글라이콜(5 g, 82 밀리몰, 3.8 당량)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 23시간 동안 가열하여 환류시켜 물을 공비 제거(딘-스타크 트랩)하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100 ml) 이어서 물(100 ml)로 세척하였다. 용매를 제거한 후, 6 g의 조 생성물을 얻고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/Hex으로 재결정하여 정제하여 목적하는 아세트알, I-46(5.4 g, 90% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 270(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<450> I-47의 합성:

<451> 트라이에틸아민(20 ml) 중의 I-46(5.4 g, 20 밀리몰), 트라이-*o*-톨릴포스핀(2.2, 7 밀리몰, 0.3 당량) 및 팔라듐 아세테이트(500 mg, 2 밀리몰, 0.1 당량)의 용액이 담긴 튜브에 메틸 아크릴레이트(5 g, 70 밀리몰, 3.5 당량)를 실온에서 가하였다. 튜브를 실링하고 반응 혼합물을 가열하고 100°C에서 6시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각한 후 600 ml의 교반중인 빙냉 용액에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(2 x 100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고 건조하였다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 용매를 제거한 후, 6 g의 조 생성물을 얻고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/Hex로 재결정하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산, v/v/v = 1:10:20 - 1:20:10; EtOAc)로 정제하여 목적하는 I-47(총 4.5 g, 81 %)을 회색이 도는 백색 고체로서 얻었다. MS(APCI<sup>-</sup>): 274(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<452> I-48의 합성. DMF(40 ml) 중의 I-47(3 g, 11 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10 g, 55 밀리몰, 5 당량)의 교반중인 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(250 ml)에 2,4-다이클로로-벤질클로라이드(2.4 g, 12 밀리몰, 1.05 당량)을 가하였다.

생성된 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하고 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 600 ml의 교반중인 빙냉 용액에 부었다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 50℃에서 진공 상에서 건조하여 목적하는 I-48(2.8 g)을 회색이 도는 백색 고체로서 얻었다. 잔사를 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하고 이어서 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산, v/v/v = 1:10:20-1:20:10; EtOAc)하여 추가의 1 g의 I-48을 수득하였다. 총 생성물 I-48, 3.8 g, (80%). MS(APCI<sup>+</sup>): 434.3(M), 436.3(M+2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<453> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-49의 합성. MeOH(40 ml) 및 H<sub>2</sub>O(40 ml) 중의 NaOH(500 mg, 12 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(200 ml)에 I-48(450 mg, 10.3 밀리몰)을 5℃에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 10분간 교반하고, 가열하고 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(150 ml)을 가하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 60 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 목적하는 I-49(430 mg, 95%)을 회색이 도는 백색 고체로서 얻었다. MS(APCI<sup>-</sup>): 418.2(M-2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<454> P108의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설포아미드(243 mg, 1.1 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 350 mg, 3 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 450 mg, 3 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(200 ml)에 아크릴산 I-49(420 mg, 1.0 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4일간 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:2 - 1:0)로 정제하여 목적하는 목적물 P108을 백색 고체(350 mg, 55%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 4.36-4.38 (m, 2H), 4.48-4.51 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.17 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H). LC/MS (99.5%) ESI Calcd.: 634.3 m/z, found: 633.2 m/z (M-1).

<455>

<456> 실시예 84. P113의 제조

<457> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산메틸 에스터, I-50의 합성. MeOH(50 ml) 중의 I-48(2.1 g, 5 밀리몰)의 교반중의 현탁액에 진한 HCl(50 ml)을 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 90℃로 가열하고, 90℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고 200 ml의 교반중인 빙냉 용액에 부었다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 1.7 g(83%)의 목적하는 아이사틴 유도체, I-50를 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS(APCI<sup>+</sup>): 390.3(M), 392.2(M+2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<458> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-51의 합성. MeOH(50 ml) 및 H<sub>2</sub>O(50 ml) 중의 NaOH(1 g, 25 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(500 ml)에 I-50(1.6 g, 15 밀리몰)을 5℃에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 10분간 교반하고, 이어서 50℃로 가열하고 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(250 ml)을 가하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 목적하는 산 I-51(1.34 g, 85%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS(APCI<sup>-</sup>): 374.1(M-2), 376.2(M). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<459> P113의 합성.

<460> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설포아미드(1.28 g, 5.5 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP,

1.5 g, 15 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 1.8 g, 15 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(250 ml)에 아크릴산 I-51(1.9 g, 5 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 150 ml의 빙냉수를 가한 후, 혼합물을 30분간 격하게 교반하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 150 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 목적하는 생성물 P113(2.3 g, 77%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 4.96 (s, 2H), 6.16 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H). LC/MS (99 %) ESI Calcd.: 590.3 m/z, found: 589.1 m/z (M-1).

<461>

실시예 5. P128의 제조

<462>

아세톤(5 ml) 중의 P113(50 mg, 0.09 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 Et<sub>2</sub>NH(0.5 ml)를 0℃에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하고 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 200 ml 빙냉수를 가한 후, 고체를 여과해내고, 물(3 x 20 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 목적하는 P128(30 mg, 55%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) m/z(647, M-1). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. H-NMR.

<464>

실시예 86. P134의 제조

<465>

CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>(5 ml) 중의 P113(50 mg, 0.09 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 Et<sub>2</sub>NH(0.5 ml)를 0℃에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하고 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 200 ml 빙냉수를 가한 후, 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 20 ml)로 세척하고 진공 상에서 50℃에서 건조시켜 목적하는 목적물 P134(30 mg, 55%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 5.08-5.20 (m, 2H), 5.25-5.32, (m, 2H), 6.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H). LC/MS (99%) ESI Calcd.: 651.3 m/z, found: 650.2 m/z (M-1).

<466>

실시예 87. P129의 제조

<467>

EtOH(10 ml) 중의 P113(50 mg, 0.09 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 NaBH<sub>4</sub>(50 mg)를 0℃에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각하고, 20 ml 빙냉수로 쿨칭시키고 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하여 혼합물을 제조하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산, v/v/v = 1:10:20 - 1:20:10; EtOAc)로 분리하여 6 mg의 P129(10%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) m/z(559, M-1). LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. H-NMR.

<469>

실시예 88. P130의 제조

<470>

EtOH(10 ml) 중의 P113(50 mg, 0.09 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 NaBH<sub>4</sub>(50 mg)를 -78℃에서 가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 6 시간 동안 교반하고, 이어서 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 쿨칭시켰다. 100 ml로 희석한 후, 혼합물을 EtOAc(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 x 30 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하여 혼합물을 제조하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산, v/v/v = 1:10:20 - 1:20:10; EtOAc)로 정제하여 20 mg의 P130(70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 5.02-5.14 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 6.33 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H). LC/MS (96%) ESI Calcd.: 592.3 m/z, found: 591.0 m/z (M-1).

<471>

<472> 실시예 89. P133의 제조

<473>

THF(10 ml) 중의 P113(50 mg, 0.09 밀리몰)의 현탁액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 MeMgBr(에테르 중의 3N, 0.5 ml)을 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 30분간 교반하고 이어서 0℃로 냉각시키고, 수성 HCl(2N)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 퀀칭시켰다. 100 ml의 물로 희석시킨 후, 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 30 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하여 혼합물을 제조하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산, v/v/v = 1:10:20 - 1:20:10; EtOAc)로 정제하여 P133(20 mg, 40%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 1.51 (s, 3H), 4.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

LC/MS (95%) ESI Calcd.: 606.3 m/z, found: 605.3 m/z (M-1).

<474>

<475> 실시예 90. P132의 제조

<476>

(E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산메틸 에스터, I-52의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 ml) 중의 I-50(200 mg, 0.5 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 다이에틸아미노설퍼 트리플로라이드(DAST, 0.5 ml, 과량)를 5℃에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 3일간 교반하고, 이어서 5℃로 냉각시켰다. 0℃에서의 MeOH(1 ml)의 첨가로 반응을 중지시키고 0℃에서 20분간 교반하고, 이어서 실온에서 10 분간 교반하였다. 반응 용기를 5℃로 냉각시키고 물(10 ml)을 5℃에서 가하고 생성된 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 30분간 교반하고 이어서 다이클로로메탄(2 x 30 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 x 20 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거하여 조 I-52(200 mg, 95%)를 밝은 황색 고체로 제조하고 다음 단계를 위하여 바로 사용하였다. MS(APCI-):(410.3, M-2). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<477>

(E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-53의 합성. MeOH(7.5 ml) 및 H<sub>2</sub>O(7.5 ml) 중의 NaOH(120 mg, 3 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 I-52(120 mg, 0.3 밀리몰)을 5℃에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 50℃로 가열하고 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(50 ml)을 가하고 이어서 다이클로로메탄-MeOH(10:1, 5 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 건조시켜 조 생성물을 얻고 아세톤/EtOAc/Hex로의 재결정화로 정제하여 목적하는 산 I-53(90 mg, 75% 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>):(396.1, M-2; 398.0, M). LCMS(ESI<sup>-</sup>) 95%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)).

<478>

P132의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설포아미드(60 mg, 0.26 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 60 mg, 0.6 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 70 mg, 0.6 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(100 ml)에 아크릴산 I-53(80 mg, 0.21 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. MeOH(5 ml) 및 물(20 ml)의 첨가 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 실온에서 30분간 교반하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 20 ml)로 세척하고 진공 하에서 50℃에서 건조시켜 조 19(80

mg)을 제조하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:4 - 1:2)로 정제하여 목적하는 목적물 P132(55 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 5.05 (s, 2H), 6.13 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.41 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H). LC/MS (99%) ESI Calcd.: 612.3 m/z, found: 611.0 m/z (M-1).

<479>

<480> 실시예 92. P216의 제조.

<481>

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml) 중의 티오펜-2-설펜아미드(17 mg, 0.11 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 20 mg, 0.2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 23 mg, 0.3 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-53(40 mg, 0.1 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. MeOH(2 ml) 및 물(10 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:1:4, EtOAc)로 정제하여 목적하는 아실설펜아미드 P216(15 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>); 5.04 (s, 2H), 6.15 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H). LC/MS (92%) ESI Calcd.: 543.4 m/z, found: 541.4 m/z (M-2).

<482>

<483> 실시예 93. P127의 제조

<484>

(E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-54의 합성. I-51(430 mg, 1.2 밀리몰)가 담긴 내압 플라스크(350 ml)에 NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(20 ml)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실링하고, 130°C로 가열하고 130°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. 빙냉수(300 ml)를 가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 실온에서 30분간 교반하였다. 형성된 고체를 여과해내고, 물(3 x 50 ml)로 세척하고 진공 상에서 50°C에서 건조시켜 목적하는 옥시인돌 유도체, I-54(300 mg, 73%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>)m/z = 360.1, (M-2); <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>).

<485>

P127의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설펜아미드(130 mg, 0.55 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 150 mg, 1.5 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 180 mg, 1.5 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(100 ml)에 아크릴산 P-54(180 mg, 0.5 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시켰다. MeOH(5 ml) 및 물(120 ml)을 가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 실온에서 30분간 교반하고, 생성된 고체를 여과시키고, 물(3 x 50 ml)로 세척하고 진공 상에서 50°C에서 건조시켜 목적하는 생성물 P127(143 mg, 40%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(APCI<sup>-</sup>) m/z = 574.9(M-1); LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. HPLC>95%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<486>

<487> 실시예 94. P219의 제조

<487>

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml) 중의 티오펜 설펜아미드(17 mg, 0.11 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 20 mg, 0.2 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 23 mg, 0.3 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-54(26 mg, 0.1 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. MeOH(2 ml) 및 물(10 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을

수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:1:4, EtOAc)로 정제하여 목적하는 생성물 P219(23 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>)<sub>m/z</sub>(505.2, M-2); LCMS(ESI<sup>-</sup>) >95%. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<488> 실시예 95. P131의 제조

<489> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산메틸 에스터, I-55의 합성. MeOH(15 ml) 중의 I-54(100 mg, 0.3 밀리몰)의 교반중인 현탁액이 담긴 내압 플라스크(50 ml)에 진한 HCl(0.5 ml)을 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실링하고, 85°C로 가열하고, 85°C에서 5시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각하고, 수성 NH<sub>4</sub>Cl(포화, 2 ml)으로 중화시키고, 물(30 ml)로 희석하고 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 I-55(103 mg, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>):(374.2, M-2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<490> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3,3-다이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산메틸 에스터, I-56의 합성. DMF(2 ml) 중의 I-55(45 mg, 0.12 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(45 mg)의 교반중인 현탁액이 담긴 RBF(20 ml)에 메틸요오드(0.5 ml, 과량)를 0°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 3일간 교반하였다. 혼합물을 30 ml의 교반중인 빙냉 용액에 붓고 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물 25을 제조하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtOAc/헥산 = 1:5)로 정제하여 목적하는 생성물 I-56(35 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(APCI<sup>-</sup>):(404.2, M). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<491> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3,3-다이메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-57의 합성. MeOH(5 ml) 및 H<sub>2</sub>O(5 ml) 중의 NaOH(25 mg, 0.6 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(50 ml)에 I-56(25 mg, 0.05 밀리몰)을 5°C에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고, 이어서 물(10 ml)을 가하고 다이클로로메탄(3 x 20 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 용매를 진공 하 제거하여 조 I-57(20 mg, 80 % 수율)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>):(388, 3, M-2). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<492> P131의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설폰아미드(7 mg, 0.03 밀리몰), 4-다이메티아미노피리딘(DMAP, 9 mg, 0.9 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDCI, 12 mg, 0.9 밀리몰)의 용액이 담긴 둥근 바닥 플라스크(25 ml)에 아크릴산 I-57(10 mg, 0.025 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일간 교반하고, 이어서 0°C로 냉각하였다. MeOH(5 ml) 및 물(20 ml)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(10%)로 pH가 1이 될 때까지 가하여 산성화시키고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1, 3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 용매를 감압 하 제거하여 조 생성물을 얻고 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/헥산 = 1:1:4, EtOAc)로 정제하여 P131(6.5 mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 1.40 (s, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.12 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H). LC/MS (85%) ESI Calcd.: 604.4 m/z, found: 603.0 m/z (M-1).

<493>

<494> 실시예 96. P019의 제조.

<495> 5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-58의 합성. 2-아미노-3-나이트로 페놀(1.54 g, 10 밀리몰), 에틸 브로

모아세테이트(1.67 g, 10 밀리몰), 탄산칼륨(1.54 g, 11 밀리몰) 및 DMF(5.0 ml)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고 EtOAc(100 ml x 3)로 추출하였다. 합친 EtOAc 층을 물(50 ml x 2)로 세척하고, 건조시키고(염수, 황산 나트륨), 농축시키고 고 진공에서 건조시켜 5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-58(1.6 g)을 얻었다.

<496> 4-나프탈렌-2-일메틸-5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-59의 합성. 수소화 나트륨(94 mg, 3.0 밀리몰)을 DMF 중의 5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-58(388 mg, 2 밀리몰) 용액에 소량씩 가하였다. 30분 후, 2-브로모메틸 나프탈렌(442 mg, 2 밀리몰)을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고 EtOAc(100 ml x 3)로 추출하였다. 합친 EtOAc 층을 물(50 ml x 2)로 세척하고, 건조시키고(염수, 황산 나트륨), 농축시키고 고 진공에서 건조시켜 4-나프탈렌-2-일메틸-5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-59(653 mg)을 얻었다.

<497> 5-아미노-4-나프탈렌-2-일메틸-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-60의 합성. 메탄올(30 ml) 및 다이옥산(7.0 ml) 중의 4-나프탈렌-2-일메틸-5-나이트로-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-59(0.65 g)의 용액을 10% Pd-C의 존재 하에 45 psi에서 22시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 5-아미노-4-나프탈렌-2-일메틸-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-60(620 mg)을 얻었다.

<498> N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥살람산메틸 에스터, I-61의 합성. THF(3.0 ml) 중의 5-아미노-4-나프탈렌-2-일메틸-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-60(120 mg, 0.4 밀리몰) 및 에틸 글라이옥실일클로라이드(52 mg, 0.4 밀리몰)의 용액에 트라이에틸 아민(0.1 ml, 1.0 밀리몰)을 실온에서 적가하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔사를 실리카겔 상에서 용출액으로서 클로로포름: 메탄올(97:3)을 사용하여 정제하여 N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥살람산 메틸 에스터, I-61(102 mg)을 제조하였다.

<499> N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥살람산, I-62의 합성. 메탄올(2.0 ml) 중의 N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥살람산메틸 에스터, I-61(95 mg)의 용액에 1.0 M NaOH(0.5 ml)과 이어서 THF(2.0 ml)을 가하여 청징한 용액을 생성시켰다. 반응을 실온에서 30분간 교반하고 이어서 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 물(2.0 ml)에 녹이고, 1.0 M HCl로 산성화시키고 EtOAc(5.0 ml x 4)로 추출하였다. 합친 추출물을 물(5.0 ml)로 세척하고, 건조시키고(염수, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켜 N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥살람산, I-62(69 mg)를 제조하였다. APCI m/z 375(M-H)+.

<500> N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-2-옥소-2-(티오펜-2-설피닐아미노)-아세트아미드, P019의 합성: 메틸렌 클로라이드 중의 N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-옥삼산, I-62(52 mg, 0.14 밀리몰), 티오펜 설피닐아미드(28 mg, 0.17 밀리몰), EDCI(33 mg, 0.17 밀리몰), DMAP(22 mg, 0.17 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 클로로포름(10 ml)으로 희석시키고 6.0 M HCl(3.0 ml x 4), 물(3.0 ml)로 세척하였다. 클로로포름 층을 농축하고 잔사를 용출액으로서 클로로포름: 메탄올(90:10)을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 N-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일)-2-옥소-2-(티오펜-2-설피닐아미노)-아세트아미드, P019(7.0 mg)를 제조하였다.

1H

NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.59 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 10.05 (s, 1H). MS (ESI-) Calcd. (M+) 521.6; Found: 520.7 (M-1).

<501>

<502> 실시예 97. P049의 제조

<503>

(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산에틸 에스터, I-63의 합성: 톨루엔(4.0 ml) 중의 5-아미노-4-나프탈렌-2-일메틸-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온, I-60(152 mg, 0.5 밀리몰), 에틸글루톡실레이트(톨루엔 중의 50%, 370 mg), 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(520 mg)의 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하고 잔사를 메탄올(4.0 ml)에 녹이고 소듐 보로하이드라

이드(40 mg)를 실온에서 가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 메탄올을 증발시켰다. 물(10 ml)을 잔사에 가하고 클로로포름(10.0 ml x 2)으로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고(염수, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시키고 건조시켜(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산 에틸 에스터, I-63(105 mg)을 제조하였다.

<504> (4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산, I-64의 합성. (4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산 에틸 에스터, I-63(105 mg), 메탄올(3.0 ml), THF(2.0 ml) 및 2.0 M NaOH(0.5 ml)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고 잔사를 물(3.0 ml)에 녹이고 2.0 M HCl로 pH 1까지 산성화시켜 백색 고체의 침전물이 생성되었다. 고체를 클로로포름(10 ml x 2)으로 추출하고, 합친 추출물을 건조시키고(염수, 무수 황산 나트륨), 농축시키고 고 진공으로 건조시켜(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산, I-64(102 mg)를 제조하였다.

<505> P049의 합성. 티오펜-2-설폰산[2-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세틸]-아미드. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의(4-나프탈렌-2-일-메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세트산, I-64(102 mg, 0.281 밀리몰), 티오펜-2-설폰아미드(46 mg, 0.281 밀리몰), EDCI(40 mg, 0.33 밀리몰), DMAP(40 mg, 0.33 밀리몰)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30.0 ml)로 희석시키고 6N HCl(5 ml x 3) 및 물(5 ml)로 세척하고, 건조시키고(염수, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축시켜 잔사를 얻고 용출액으로서 클로로포름: 메탄올(95:5)을 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 티오펜-2-설폰산[2-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일아미노)-아세틸]-아미드, P049(16 mg)를 제조하였다.

### 1H NMR (500

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.76 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.52 (br s, 1H), 6.11 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 12.45 (br s, 1H). LC/MS = 93.8% purity, MS (ESI-) Calcd. (M+) 511.6; Found: 511.5 (M-1).

<506>

<507> 실시예 98. P018의 제조

<508> (3-메톡시카보닐메톡시-2-나이트로-페녹시)-아세트산메틸 에스터, I-65의 합성. 메틸 브로모 아세테이트(23 g, 150 밀리몰)를 아세톤(250 ml) 및 물(5 ml) 중의 2-나이트로-벤젠-1,3-다이올(9.3 g, 60 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(24.8 g, 180 밀리몰)의 교반중인 혼합물에 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말을 넘겨 교반하였다. 용매를 진공 하 제거하고 이어서 EtOAc(200 ml)과 물(200 ml) 사이에 분배시켰다. 고체를 여과하고 물, EtOAc 및 에테르로 세척하였다. 건조 후, 9.5 g의 화합물 2를 백색 고체로서 수득하였다. 물층을 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매 제거한 후, 잔사를 EtOAc로 세척하여 4 g의 화합물 I-65를 얻었다. 총 13.5 g의 화합물 2를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<509> 2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-프로피온산메틸 에스터, I-66의 합성. THF(300 ml) 및 메탄올(100 ml) 중의 화합물 I-65(3.9 g, 13 밀리몰) 및 1.4 g의 Pd/C(5 %)의 혼합물을 실온에서 2일 이상 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 상기 셀라이트를 EtOAc 및 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하 제거하고, 고체를 에테르로 세척하여 3.07 g의 화합물 I-66을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<510> 2-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-프로피온산메틸 에스터, I-67의 합성. DMF(8 ml) 및 물(10 방울) 중의 화합물 I-66(350 mg, 1.5 밀리몰), 2-(브로모메틸) 나프탈렌(500 mg, 2.25 밀리몰), KI(374 mg, 2.25 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(310 mg, 2.25 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 물층을 다이클로로메탄(3 x 30 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(4 x 30 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로

마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산을 사용)로 정제하여 300 mg의 화합물 I-67을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- <511> 2-(4-나프탈렌-2-일메틸-3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-프로피온산, I-68의 합성. EtOH(5 ml) 및 THF(5 ml) 중의 화합물 I-67(300 mg, 0.8 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 5 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl을 가하여 pH를 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르 중에 용해시키고 고체를 여과해냈다. 에테르의 제거 후, 140 mg의 화합물 I-68을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR.(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <512> P018의 합성. 다이클로로메탄(8 ml) 중의 산 I-68(140 mg, 0.38 밀리몰), 2-티오펜 설펜아미드(76 mg, 0.45 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(94 mg, 0.77 밀리몰)의 혼합물에 EDCI(147 mg, 0.77 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 고체를 에테르로 세척하여 135 mg의 화합물 P018을 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) 507.5(M-1), LC-MS: 83%, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <513> 실시예 99. P020의 제조.
- <514> 3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세트산, I-69의 합성. EtOH(15 ml) 및 THF(35 ml) 중의 화합물 I-66(1.5 g, 6.3 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 10 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말을 넘겨 교반하고 이어서 pH를 수성 2N HCl을 가하여 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고 물, EtOAc 및 에테르로 세척하였다. 건조 후, 1.3 g의 화합물 I-69을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <515> 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 합성. 다이클로로메탄(200 ml) 중의 산 I-69(1.11 g, 5 밀리몰), 2-티오펜설펜아미드(913 mg, 5.5 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(1.22 g, 10 밀리몰)의 용액에 EDCI(1.91 g, 10 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물로 희석하고 수성 HCl(2N)을 가하여 pH를 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고 묽은 수성 HCl, 물, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 에테르로 세척하였다. 건조 후, 1.6 g의 화합물 I-70을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). MS(ESI<sup>-</sup>): 367.2(M-1), LC-MS: 96%.
- <516> I-70의 N-알킬화를 위한 일반 합성 과정(A-3)
- <517> DMF(3 ml) 및 물(3 방울) 중의 I-70(50 mg, 0.136 밀리몰), 치환된 벤질 브로마이드(또는 클로라이드)(0.27 밀리몰), KI(45 mg, 0.27 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(38 mg, 0.27 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 5일간 교반하였다. 용액을 물로 희석하고 수성 HCl(2N)을 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고 묽은 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해하고 불용성 고체를 여과해냈다. 용매의 제거 후, 잔사를 에테르로 세척하여 생성물을 얻었다.
- <518> P020의 합성.
- <519> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3,4-다이메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P020을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 485.4(M-1) LC-MS: 85%.
- <520> 실시예 100. P021의 제조.
- <521> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 2,5-다이메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P021을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 485.4(M-1), LC-MS: 95%

- <522> 실시예 101. P022의 제조
- <523> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P022를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 457.4(M-1), LC-MS: 93%.
- <524> 실시예 102. P023의 제조
- <525> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 4-메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P023을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 471.4(M-1), LC-MS: 87%.
- <526> 실시예 103. P024의 제조
- <527> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 4-플루오로벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P024를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) MS(ESI<sup>-</sup>): 475.2(M-1), LC-MS: 87%.
- <528> 실시예 104. P025의 제조
- <529> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 4-클로로벤질 클로라이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P025를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 491.3(M-1), LC-MS: 90%.
- <530> 실시예 105. P026의 제조
- <531> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 1-브로모메틸-4-다이플루오로메톡시-벤젠을 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4] 옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P026을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.57 (s, 2H), 4.59**

**(s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.67 (d, J = .5Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.5 (bs, 1H). LC/MS (91%) ESI- Calcd. 523.5 m/z Found: 523.4 m/z**

- <532>
- <533> 실시예 106. P027의 제조
- <534> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 4-트라이플루오로메톡시벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P027을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 541.5(M-1), LC-MS: 90%.
- <535> 실시예 107. P028의 제조
- <536> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3-트라이플루오로메톡시벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P028을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 542.9(M-1), LC-MS: 81%.
- <537> 실시예 108. P029의 제조
- <538> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3-트라이플루오로메틸 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설펜산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P029를 제조하였

다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 526.9(M-1), LC-MS: 83%.

<539> 실시예 109. P030의 제조

<540> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3-메톡시벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P030을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 487.4(M-1), LC-MS: 83%

<541> 실시예 110. P031의 제조

<542> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 2-트라이플루오로메틸벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P301을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 525.5(M-1), LC-MS: 90%.

<543> 실시예 111. P032의 제조

<544> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 4-메틸설폰벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P032를 제조하였다.

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{) 3.15 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.5\text{Hz}, 1\text{H}), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.21 (t, J = 4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.29 (d, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.75 (d, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.79 (m, 1\text{H}), 8.04 (m, 1\text{H}). LC/MS (98\%) ESI- Calcd. 535.6 m/z Found: 535.3 m/z}$

<545>

<546> 실시예 112. P039의 제조

<547> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3,4-다이클로로벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P039를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 525.5(M-1), LC-MS: 90%.

<548> 실시예 113. P040의 제조

<549> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 2,4-다이클로로벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P040을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 525.4(M-1), LC-MS: 78%.

<550> 실시예 114. P041의 제조

<551> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 3,5-다이메톡시벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P041을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\text{MS}(\text{ESI}^-)$ : 517.5(M-1), LC-MS: 94%.

<552> 실시예 115. P042의 제조

<553> 상기 일반적인 과정(A-3)에 따라 5-브로모메틸-벤조[1,2,5]옥사디아졸을 티오펜-2-설폰산 [2-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일옥시)-아세틸]-아미드, I-70의 알킬화에 사용하여 화합물 P042를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.55 (s, 2H), 4.69

(s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). LC/MS (92%) ESI- Calcd. 499.5 m/z  
**Found: 499.8 m/z**

<554>

실시예 116. P004의 제조

<555>

(2-옥소-1,2-다이하이드로-퀴놀린-8-일옥시)-아세트산 메틸 에스터, I-71의 합성.

<556>

메틸 브로모 아세테이트(367 mg, 2.4 밀리몰)를 DMF(10 ml) 중의 8-하이드록시-1H-퀴놀린-2-온 [문헌 과정 (Wang, T. C. et al, Synthesis, 1997,87-90)에 따라 제조], (322 mg, 2 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(414 mg, 3 밀리몰)의 교반중인 혼합물에 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 다이클로로메탄(2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(3 x 50 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 250 mg의 화합물 I-71을 얻었다.

<557>

(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-퀴놀린-8-일옥시)-아세트산메틸 에스터, I-72의 합성. DMF(8 ml) 및 물(2 방울) 중의 화합물 I-71(233 mg, 1 밀리몰), 2-(브로모메틸) 나프탈렌(332 mg, 1.5 밀리몰), KI(250 mg, 1.5 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 주말을 넘겨 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 다이클로로메탄(2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(4 x 50 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 중의 2% 메탄올)로 정제하여 120 mg의 화합물 I-72, 및 50 mg의 0-알킬레이트화 부산물, (1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-퀴놀린-8-일옥시)-아세트산 메틸 에스터를 얻었다. 화합물 I-72에 대하여: <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<558>

<559>

(1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-퀴놀린-8-일옥시)-아세트산, I-73의 합성. EtOH(8 ml) 중의 화합물 I-72(120 mg, 0.32 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 5 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl을 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 100 mg의 화합물 I-73을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<560>

P004의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 중의 산 I-73(36 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜 설펜아미드(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물에 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 세척하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에테르로 세척하여 35 mg의 화합물 P004를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.36 (s, 2H), 6.06 (s, 2H),

6.74 (d, J = 9Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.95 (m, 2H). LC/MS (90%) ESI- Calcd. 503.6 m/z **Found: 503.4 m/z**

<561>

실시예 117. P012의 제조

<562>

<563>

8-(나프탈렌-2-일메톡시)-1H-퀴놀린-2-온, I-74의 합성. 2-(브로모메틸) 나프탈렌(530 mg, 2.4 밀리몰)을 DMF(10 ml) 중의 8-(나프탈렌-2-일메톡시)-1H-퀴놀린-2-온(322 mg, 2 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(414 mg, 3 밀리몰)의 교반 중인 혼합물에 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 다이클로로메탄(2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(3 x 50 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 470 mg의 화합물 I-74를

얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- <564> [8-(나프탈렌-2-일메톡시)-2-옥소-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산메틸 에스터, I-75의 합성. DMF(8 ml) 및 물(2 방울) 중의 화합물 I-74(210 mg, 0.7 밀리몰), 메틸 브로모 아세테이트(230 mg, 1.5 밀리몰), KI(250 mg, 1.5 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 다이클로로메탄(2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(4 x 50 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 헥산, 헥산/다이클로로메탄(1:1), 다이클로로메탄, 다이클로로메탄 중의 1% 메탄올을 사용)로 정제하여 160 mg의 화합물 I-75, 및 30 mg 0-알킬 부산물 [8-(나프탈렌-2-일메톡시)-퀴놀린-2-일옥시]-아세트산메틸 에스터를 제조하였다. 화합물 I-75에 대하여: <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <565> [8-(나프탈렌-2-일메톡시)-2-옥소-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산, I-76의 합성.
- <566> THF(3 ml) 및 MeOH(3 ml) 중의 화합물 I-75(30 mg, 0.08 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl을 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 15 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 25 mg의 산 I-76을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <567> P012의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-76(25 mg, 0.07 밀리몰), 2-티오펜설폰아미드(14 mg, 0.084 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(18 mg, 0.15 밀리몰)의 혼합물에 EDCI(29 mg, 0.15 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에테르로 세척하여 30 mg의 화합물 P-12를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 503.3(M-1), LC-MS: 91%.
- <568> 실시예 119. P015의 제조
- <569> 8-(나프탈렌-2-일메톡시)-퀴놀린, I-81의 합성. 실온에서 2-(브로모메틸) 나프탈렌(663 mg, 3 밀리몰)을 아세톤(20 ml) 중의 8-하이드록시 퀴놀린(435 mg, 3 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(621 mg, 4.5 밀리몰)의 교반 중인 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말을 넘겨 교반하고 이어서 EtOAc과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물(2 x 100 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 650 mg의 화합물 I-81을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <570> 8-(나프탈렌-2-일메톡시)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린, I-82의 합성. AcOH(15 ml) 중의 화합물 I-81(285 mg, 1 밀리몰)의 용액에 NaCNBH<sub>3</sub>(252 mg, 4 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하고 수성 NH<sub>4</sub>OH을 가하여 pH를 8-8로 조정하였다. 수상을 다이클로로메탄(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 2% 메탄올/다이클로로메탄 사용)로 정제하여 200 mg의 화합물 I-82를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <571> [8-(나프탈렌-2-일메톡시)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산메틸 에스터, I-83의 합성. DMF(10 ml) 및 물(0.2 ml) 중의 화합물 I-82(200 mg, 0.7 밀리몰), 메틸 브로모아세테이트(153 mg, 1 밀리몰), KI(233 mg, 1.4 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(193 mg, 1.4 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 다이클로로메탄과 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 다이클로로메탄(2 x 50 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물(4 x 50 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 250 mg의 조 화합물 I-83을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <572> [8-(나프탈렌-2-일메톡시)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-아세트산, I-84의 합성. THF(3 ml) 및 EtOH(6 ml) 중의 화합물 I-83(250 mg, 0.7 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 4 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 밤새 교반하고 이어서 2N HCl을 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 15 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 120 mg의 화합물 I-84를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<573> 화합물 P015의 합성. 다이클로로메탄(6 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-84(25 mg, 0.07 밀리몰), 2-티오펜셀폰 아마이드(16 mg, 0.1 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(24 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물에 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 및 2% 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 7 mg의 P015를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.81 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 3H). LC/MS (97%) ESI- Calcd. 491.6 m/z Found: 491.2 m/z

<574>

<575> 실시예 120. P046의 제조

<576> 2-아미노-벤젠-1,3-다이올, I-85의 합성. 메탄올(100 ml) 중의 2-나이트로벤젠-1,3-다이올(3.1 g, 20 밀리몰) 및 1 g의 Pd/C(5 %)의 혼합물을 H<sub>2</sub>의 30 psi에서 실온에서 2일간 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 셀라이트를 에탄올, 물 및 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하 제거한 후, 2.6 g의 화합물 I-85를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<577> 2-[(나프탈렌-2-일메틸)-아미노]-벤젠-1,3-다이올, I-86의 합성. 메탄올(20 ml) 중의 화합물 I-85(250 mg, 2 밀리몰) 및 2-나프탈테하이드(343 mg, 2.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 -10℃로 냉각시켰다. NaBH<sub>4</sub>(304 mg, 8 밀리몰)를 반응 혼합물에 -10 내지 0℃에서 서서히 가하였다. 0℃에서 30분간 및 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 물로 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 pH ~4로 조정하고 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하였다. 염화나트륨을 물 층에 가하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 물 /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로부터 고체가 형성되었다. 고체를 여과하고 물 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하여 140 mg의 화합물 I-86을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<578> 4-하이드록시-3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조옥사졸-2-온, I-87의 합성. THF(20 ml) 중의 화합물 I-86(140 mg, 0.46 밀리몰), 트라이에틸아민(46 mg, 0.46 밀리몰) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸(80 mg, 0.5 밀리몰)의 혼합물을 밤새 환류시키고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 140 mg의 화합물 I-87을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). <sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<579> (3-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시)-아세트산 삼차 부틸 에스터, I-88의 합성. 아세톤(10 ml) 및 DMF(5 ml) 중의 화합물 I-87(140 mg, 0.48 밀리몰), 삼차 부틸 브로모 아세테이트(136 mg, 0.7 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 160 mg의 화합물 I-88을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<580> (3-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시)-아세트산, I-89의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 중의 화합물 I-88(150 mg, 0.37 밀리몰)의 용액에 TFA(10 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 130 mg의 화합물 I-89를 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 348.2(M-1), LC-MS: 99%, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<581> 화합물 P046의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-89(35 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜셀폰

아미드(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에테르로 세척하여 30 mg의 화합물 P046을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 493.4(M-1), LC-MS: 81 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<582>

실시예 121. P047의 제조

<583>

다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-89(35 mg, 0.1 밀리몰), 2-메톡시-5-브로모-페닐설폰아미드(32 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 24 mg의 화합물 P047을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 597.2(M-1), LC-MS: 94 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<584>

실시예 122. P048의 제조

<585>

다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-89(35 mg, 0.1 밀리몰), 트라이플루오로메틸설폰아미드(18 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 30 mg의 화합물 P048을 DMAP 염으로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 479.3(M-1), LC-MS: 96 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<586>

실시예 123. P050의 제조

<587>

4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, I-90의 합성. THF(200 ml) 중의 2-아민-벤젠-1,3-다이올(2.03 g, 16.2 밀리몰) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸(2.63 g, 16.2 밀리몰)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. THF를 진공 하 제거하고, 잔사를 EtOAc 중에 용해하고 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에테르로 세척하여 1.9 g의 화합물 I-90을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<588>

카본산 삼차 부틸 에스터 2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일 에스터, I-91의 합성. THF(20 ml), 물(8 ml) 및 수성 NaOH(2N, 13 ml) 중의 화합물 I-90(1 g, 6.6 밀리몰)의 용액에 THF(15 ml) 중의 다이-삼차 부틸 다이카보네이트(3.16 g, 14.5 밀리몰)을 실온에서 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고 얼음으로 냉각시키고, 이어서 수성 HCl(2N)을 가하여 pH를 2-3으로 조정하였다. 물 층을 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 2.3 g의 화합물 I-91을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<589>

3-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸-4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, I-92의 합성.

<590>

아세트(10 ml) 및 물(5 방울) 중의 화합물 I-91(251 mg, 1 밀리몰), 3,4-메틸렌다이옥시 벤질 클로라이드(255 mg, 1.5 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰) 및 KI(249 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 중간물 O-BOC 화합물(카본산 3-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일 에스터 삼차 부틸 에스터)을 다이클로로메탄(6 ml)에 용해시키고, 이어서 TFA(3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 100 mg의 화합물 I-92를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<591>

(3-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시)-아세트산삼차 부틸 에스터, I-93의 합성. 아세트(8 ml) 및 DMSO(2 ml) 중의 화합물 I-92(100 mg, 0.35 밀리몰), 삼차 부틸 브로모 아세테이트(136 mg, 0.7 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 100 mg의 화합물 I-93을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- <592> (3-벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시)-아세트산, I-94의 합성. 다이클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 I-93(100 mg, 0.25 밀리몰)의 용액에 TFA(8 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 80 mg의 화합물 I-94를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 342.2(M-1), LC-MS: >90%.
- <593> P050의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-94(35 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜 설펜아미드(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 35 mg의 P050를 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 487.4(M-1), LC-MS: 87 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <594> 실시예 124. P051의 제조
- <595> 3-(3,4-다이클로로-벤질)-4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, I-95의 합성. 아세톤(10 ml) 및 물(5 방울) 중의 화합물 I-91(251 mg, 1 밀리몰), 3,4-다이클로로벤질 클로라이드(292 mg, 1.5 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰) 및 KI(249 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, O-BOC 생성물(카본산 삼차 부틸 에스터 3-(3,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일 에스터)을 다이클로로메탄(6 ml)에 용해시키고, 이어서 TFA(3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 80 mg의 화합물 I-95를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <596> [3-(3,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산삼차 부틸 에스터, I-96의 합성. 아세톤(8 ml) 및 DMSO(2 ml) 중의 화합물 I-95(80 mg, 0.26 밀리몰), 삼차 부틸 브로모 아세테이트(136 mg, 0.7 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 90 mg의 화합물 I-96을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <597> [3-(3,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산, I-97의 합성: 20. 다이클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 I-96(90 mg, 0.21 밀리몰)의 용액에 TFA(8 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 70 mg의 산 I-97을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 367.9(M-1), LC-MS: >90%, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <598> P051의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-97(37 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜설펜아미드(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 32 mg의 화합물 P051을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 511.4(M-1), LC-MS: 89 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <599> 실시예 125. P052의 제조
- <600> 3-(2,4-다이클로로-벤질)-4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, I-98의 합성. 아세톤(10 ml) 및 물(5 방울) 중의 화합물 I-91(251 mg, 1 밀리몰), 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(292 mg, 1.5 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰) 및 KI(249 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, O-BOC 유도체(카본산 삼차 부틸 에스터 3-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일 에스터)를 다이클로로메탄(6 ml)에 용해시키고, 이어서 TFA(3 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 110 mg의 화합물 I-98을

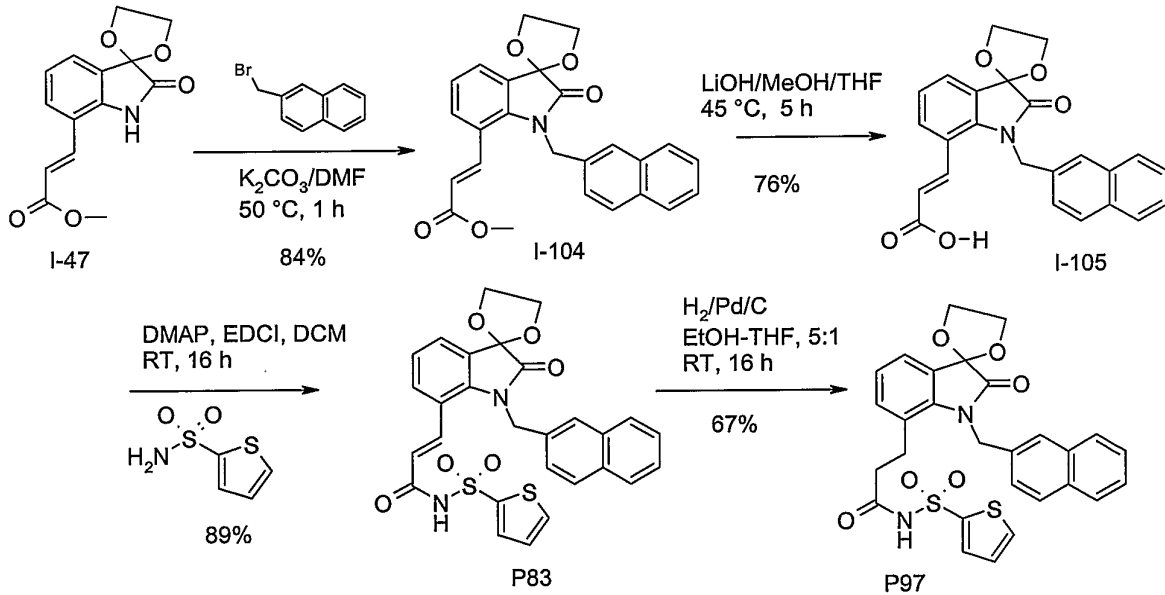
얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

- <601> 3-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산삼차 부틸 에스터, I-99의 합성. 아세톤(8 ml) 및 DMSO(2 ml) 중의 화합물 I-98(80 mg, 0.26 밀리몰), 삼차 부틸 브로모 아세테이트(136 mg, 0.7 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 140 mg의 화합물 I-99을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <602> 3-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산, I-100의 합성. 다이클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 I-99(90 mg, 0.33 밀리몰)의 용액에 TFA(8 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 105 mg의 화합물 I-100을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 366.2(M-1), LC-MS: >90%, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <603> P052의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-100(37 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜설폰아מיד(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 34 mg의 화합물 P052를 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 511.4(M-1), LC-MS: 89 %, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <604> 실시예 126. P053의 제조
- <605> 3-(2,5-다이메틸-벤질)-4-하이드록시-3H-벤조옥사졸-2-온, I-101의 합성. 아세톤(10 ml) 및 물(5 방울) 중의 화합물 I-91(251 mg, 1 밀리몰), 2,5-다이메틸벤질 클로라이드(233 mg, 1.5 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(207 mg, 1.5 밀리몰) 및 KI(249 mg, 1.5 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc으로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, O-BOC 유도체(카본산 삼차 부틸 에스터 3-(2,5다이메틸-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일 에스터)를 다이클로로메탄(6 ml)에 용해하고, 이어서 TFA(3 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 110 mg의 화합물 I-101을 얻었다.
- <606> 3-(2,5-다이메틸-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산삼차 부틸 에스터, I-102의 합성. 아세톤(8 ml) 및 DMSO(2 ml) 중의 화합물 I-101(110 mg, 0.4 밀리몰), 삼차 부틸 브로모 아세테이트(136 mg, 0.7 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 EtOAc와 물 사이에서 분배하였다. 물 층을 EtOAc으로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 150 mg의 화합물 I-102을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).
- <607> [3-(2,5-다이메틸-벤질)-2-옥소-2,3-다이하이드로-벤조옥사졸-4-일옥시]-아세트산, I-103의 합성. 다이클로로메탄(4 ml) 중의 화합물 I-102(150 mg, 0.39 밀리몰)의 용액에 TFA(8 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 에테르로 세척하여 120 mg의 화합물 I-103을 얻었다. MS(ESI<sup>-</sup>): 326.4(M-1), LC-MS: >90%, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).
- <608> P053의 합성. 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(0.5 ml) 중의 산 I-103(33 mg, 0.1 밀리몰), 2-티오펜 설폰아מיד(20 mg, 0.12 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 추출하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 37 mg의 화합물 P053을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 12.5 (bs, 1H). LC/MS (88%) ESI- Calcd. 471.5 m/z Found: 471.4 m/z

<609>

<610> 실시예 127. P083의 제조



<611>

<612> I-104의 합성. DMF(10 ml) 중의 I-47(0.7 g, 2.54 밀리몰, 1 당량), 2-브로모메틸나프탈렌(0.59 g, 2.67 밀리몰, 1.05 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.76 g, 12.72 밀리몰, 5 당량)의 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가온하였다. 현탁액을 여과하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜서 생성물 I-104, 0.89 g(84%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 416(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<613> I-105의 합성.

<614> THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(3:1:1, 22 ml) 중의 에스터 I-104(600 mg, 1.44 밀리몰, 1 당량), LiOH·H<sub>2</sub>O(70 mg, 1.66 밀리몰, 1.15 당량)의 용액을 45°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(10 ml)을 잔사에 가하였다. 침전물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 용액을 포화 NH<sub>4</sub>Cl, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 에테르(8 ml)로 트리테레이션시켜 산 I-105 [362 mg(62%)]을 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 400(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<615> P083의 합성. 2 ml 다이클로로메탄 중의 산, I-105(71 mg, 0.177 밀리몰, 1 당량)의 혼합물에 DMAP(43 mg, 0.354 밀리몰, 2 당량), 2-티오펜셀폰아미드(37 mg, 0.225 밀리몰), 및 EDCI(82 mg, 0.425 밀리몰)을 가열하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 NH<sub>4</sub>Cl(6 ml)로 퀀칭하였다. 이어서 혼합물을 EtOAc(6 ml)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 건조시켰다. 잔사를 에테르(2 ml)로 트리테레이션하여 86 mg(86%)의 설폰아미드 P083을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 545(M-1)(81%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<616> 실시예 128. P097의 제조

<617> 설폰아미드 P083(57 mg, 0.104 밀리몰)를 EtOH-THF(24 ml, 5:1)에 용해시키고 용액을 수소로 포화시켰다. 수소 풍선을 장치에 부착하고 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 60°C에서 22시간 동안 교반하였다. 생성 용액을 왓만 0.45 μm 필터로 여과하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 에테르(2 x 2 ml)로

트리테이션하여 44 mg(67%)의 설폰아미드 P097을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 547(M-1)(95%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<618>

실시예 129. P096의 제조

<619>

(E)-3-(1-나프탈렌-2-일메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-106의 합성. 진한 HCl 및 *i*-PrOH(1:1, 4 ml)의 혼합물 중의 I-105(48 mg, 0.12 밀리몰)의 용액을 100°C에서 30분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 물로 세척하여 아이사틴 유도체 I-106, 28 mg(66%)을 에테르, EtOAc 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 불용성인 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) 356(M-1).

<620>

P096의 합성. 0.5 ml 다이클로로메탄 중의 I-106(21 mg, 0.059 밀리몰, 1 당량)의 혼합물에 DMAP(19 mg, 0.157 밀리몰, 2.6 당량), 2-티오펜설폰아미드(13 mg, 0.078 밀리몰, 1.3 당량), 및 EDCI(30 mg, 0.157 밀리몰, 2.6 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 10% HCl로 퀀칭하고 EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 추출물을 물, 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하 제거하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml)에 용해하고 여과하였다. SiO<sub>2</sub>(5 g) 크로마토그래피(EtOAc/Hex(1:1))로 10 mg(33%)의 설폰아미드 P096을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 501(M-1)(98%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDC1<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<621>

실시예 130. P126의 제조.

<622>

AcOH(1 ml) 중의 아이사틴 동족체 P113(64 mg, 0.108 밀리몰, 1 당량), 2-메르캅토에틸렌아민(8.3 mg, 0.108 밀리몰, 1 당량)의 용액을 100°C로 20분간 교반하였다. 추가 분량의 2-메르캅토에틸렌아민(4.3 mg, 0.056 밀리몰, 0.5 당량)을 가하고 가열을 10분 더 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 생성된 오일을 THF-에테르(1:3)로 트리테이션하고 용액을 여과해내어 티아졸리딘 유도체 P126(28.3 mg, 40%)을 적색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.5-3.7 (m,

3H), 3.99 (dd, J = 11, 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H),

7.30-7.34 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H). LC-MS

(99%): ESI Calcd. 547 m/z Found: 547

<623>

<624>

실시예 131. P037의 제조

<625>

2-벤질옥시-6-나이트로-페닐아민, I-107의 합성: DMF(5.0 ml) 중의 2-아미노-3-나이트로-페놀(1.54 g, 0.01 몰), 벤질 브로마이드(1.71 g, 0.01몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.54 g, 0.011몰)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고 EtOAc(100 ml x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 2N NaOH(20 ml x 3), 물(100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 2-벤질옥시-6-나이트로-페닐아민, I-107(2.01 g)을 제조하였다.

<626>

N-(2-벤질옥시-6-나이트로-페닐)아세트아미드, I-108의 합성. 아세트산 무수물(1.27 g, 0.0125몰) 중의 2-벤질옥시-6-나이트로-페닐아민(I-107, 1.52 g, 0.0062몰)의 용액에 4 방울의 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 실온에서 가하고 1분간 교반하고 이어서 반응 플라스크를 90°C로 유지되는 오일 욕에 침지하였다. 2분 후, 고체화된 반응 혼합물을 물(20 ml)에 넣고 고체를 여과했다. 고체를 물(20 ml x 2)로 더 세척하고 고 진공 하 건조시켜 N-(2-벤질옥시-6-나이트로페닐)아세트아미드, I-108(1.59 g)을 제조하였다.

<627>

N-(2-벤질옥시-6-나이트로-페닐)-N-나프탈렌-2-일메틸-아세트아미드, I-109의 합성. DMF(2.0 ml) 중의 N-(2-벤질옥시-6-나이트로-페닐)아세트아미드(0.576g, 2.0 밀리몰)의 용액에 미네랄 오일 중의 60% 분산 NaH(160 mg, 4.0 밀리몰)를 10분에 걸쳐 실온에서 소량씩 가하였다. 2-(브로모메틸)나프탈렌(442 mg, 2.0 밀리몰)을 반응 혼합물에 가하고 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. DMF를 고 진공 하 제거하고 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60 ml) 중에 넣고

물(20 ml), 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 얻어진 질은 갈색의 유성 시럽에 40 ml의 에테르/헥산(1:1)을 가하고, 1시간 동안 교반하여, 고체를 침전시키고, 이를 여과하고 건조시켜 N-(2-벤질옥시-6-나이트로-페닐)-N-나프탈렌-2-일메틸-아세트아미드, I-109(478 mg)를 제조하였다.

<628> 7-벤질옥시-2-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸, I-110의 합성. Fe(470 mg)를 조금씩 MeOH(15 ml) 및 진한 HCl(1.5 ml) 중의 N-(2-벤질옥시-6-나이트로페닐)-N-나프탈렌-2-일메틸-아세트아미드(517mg)의 교반중의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 가열 환류시키고 이어서 여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 농축하고 얻어진 잔사를 물(5 ml)에 넣고 6 N NaOH로 pH를 14로 조정하고 이어서 메틸렌 클로라이드(10 ml x 3)로 추출하였다. 합친 분획을 물(10 ml), 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔(용출액으로서 클로로포름/메탄올(97:3 v/v)을 사용) 상에서 정제하여 7-벤질옥시-2-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸, I-110(212 mg)을 얻었다.

<629> 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-올, I-111의 합성. 메탄올(12 ml) 및 아세트산(1.0 ml) 중의 7-벤질옥시-2-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸(211mg)을 45 psi 10% Pd -C 존재하 20시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하였다. 여액을 농축하여 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-올, I-111(211 mg)을 수득하였다.

<630> 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세트산, I-112의 합성. 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-올(200 mg), 메틸 브로모 아세테이트(162 mg), 탄산칼륨(530 mg) 및 아세톤(20 ml)의 혼합물을 36시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 얻어진 여액을 농축하고 얻어진 잔사를 메탄올(1.0 ml), THF(10 ml) 및 2N NaOH(1.0 ml)에 넣고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를 물(5.0 ml)에 넣고 1.0 N HCl로 pH를 1 로 산성화시켰다. 그것을 에틸 아세테이트(10 ml x 4)로 추출하고 합친 유기물을 건조시키고(염수, 황산 나트륨), 농축시키고 건조시켜 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세트산, I-112(77 mg)를 얻었다.

<631> 티오펜-2-설폰산 [2-(2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세틸]아미드, P037의 합성. 메틸렌 클로라이드(2.0 ml) 중의 2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-1H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세트산(77mg, 2.2 밀리몰), 티오펜-2-설폰아미드(36 mg, 2.2. 밀리몰), EDCI(47 mg, 0.25 밀리몰), DMAP(30 mg, 2.5 밀리몰)를 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를 실리카겔(용출액으로서 클로로포름: 메탄올(97:3)) 상에서 정제하여 티오펜-2-설폰산 [2-(2-메틸-3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세틸]아미드, P037(5.2 mg)을 제조하였다.

1H NMR (500 MHz, CD3OD) 2.47 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H). LC/MS = 95.7% purity, MS (ESI-) Calcd. (M+) 491.5; Found: 490.5 (M-1).

<632>

실시에 132. P149의 제조

<633>

<634> 2,4-다이클로로-벤조산 2-아미노-3-나이트로-페닐 에스터, I-113의 합성. 자성 교반 막대와 격막을 갖춘 둥근 바닥의 일구(one-necked) 플라스크(500 ml)에 2-아미노-3-나이트로페놀(4.25 g, 27.6 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(140 ml), 4-(다이메틸아미노)피리딘(3.37 g, 27.6 밀리몰) 및 2,4-다이클로로벤조일 클로라이드(5.78 g, 3.87 ml, 27.6 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC 분석한 결과 출발 물질이 완전히 소모하였음을 나타내었다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 ml)로 희석하고 혼합물을 H<sub>2</sub>O(2 x 200 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 8.91 g(98.7%)의 노란 오렌지색 고체를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 물질 I-113이 다음 단계로 진행하기에 충분한 순도임을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<635> 2,4-다이클로로-N-(2-하이드록시-6-나이트로-페닐)-벤즈아미드, I-114의 합성. I-113(8.91 g, 27.2 밀리몰)이 담긴 둥근 바닥 일구 플라스크(500 ml)에 자성 교반 막대와 무수 THF(300 ml)를 가하고 반응 용기를 N<sub>2</sub> 분위기

하에 정치하였다. 수소화나트륨(1.08 g, 44.9 밀리몰, 오일 내 60% 분산액)를 소량씩 주의하여 교반중인 혼합물에 2분에 걸쳐 가하였다. 2분 후, H<sub>2</sub> 가스가 발생하고(상당히 신속하게) 경미한 발열이 관찰되었다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 시점에서의 TLC 분석은 반응이 완료하였음을 나타내었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 주의하여 물(50 ml)을 서서히 적가하고 이어서 소량씩 가하여 퀵칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(1L) 및 물(200 ml) 중에 부었다. 수층을 1N HCl로 pH 1로 산성화시키고 추출하였다. 층을 분리하고 수층을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 I-114, (9.36 g)를 황갈색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<636> N-(2-아미노-6-하이드록시-페닐)-2,4-다이클로로-벤즈아미드 I-115의 합성. 수소화 용기(250 ml)에 레이니 니켈(700 mg)의 수성 슬러리를 가하고 그것을 주의하여 EtOH(60 ml)로 희석하였다. 화합물 I-114(700 mg, 2.14 밀리몰)을 고체로서 가하였다. 용기의 가장자리를 EtOH(10 ml)로 행구고 파르 셰이커(Parr shaker)에서 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> 50 psi에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하고 패드를 EtOH(400 ml)로 행구었다. 여액을 농축하여 상당량의 질은 갈색 고체, I-115를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<637> 3-아미노-2-(2,4-다이클로로-벤질아미노)-페놀, I-116의 합성. 자성 교반 막대, 환류 응축기를 갖추고 N<sub>2</sub> 분위기 하에 정치한 둥근 바닥 일구 플라스크(250 ml)에 화합물 I-115(635 mg, 2.14 밀리몰)를 가하였다. 무수 THF(31 ml)를 가하고 이어서 THF(8.6 ml, 8.6 밀리몰) 중의 1M BH<sub>3</sub>을 적가하였다. 반응 혼합물을 가열하여 밤새 가열환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 주의하여 메탄올(50 ml)을 적가하여 퀵칭시켰다. 생성 혼합물을 회전 증발기로 농축시켰다. 잔사를 다시 메탄올(50 ml)에 용해시키고 재농축시켰다. 이러한 잔사의 메탄올 중의 재용해 및 재농축을 2회 반복하여 상당량의 갈색 오일, I-116을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<638> 3-(2,4-다이클로로-벤질)-3H-벤조이미다졸-4-올, I-117의 합성. 자성 교반 막대를 포함하는 바이알(20 ml)에 화합물 I-116(980 mg, 3.46 밀리몰) 및 무수 EtOH(8 ml)를 가하였다. 이 교반중인 현탁액에 트라이에틸 오소포메이트(0.634 ml, 3.81 밀리몰) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(33 mg, 0.173 밀리몰)를 가하였다. 바이알 뚜껑을 닫고 오일 욕에 75°C에서 1시간 동안 정치하였다. 이 시점에서 바이알에서 뚜껑을 제거하고 오일 욕 온도를 95-100°C로 올리고, 용매를 증발시켰다. 용매의 마지막 극소량을 고 진공 하 제거하였다. 잔사를 1:1 헥산/아세톤(매 회 6 ml)으로 2회 트리터레이션하고 생성된 질은 갈색 고체를 여과하고 건조시켜 I-117, 570 mg(56%)을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<639> [3-(2,4-다이클로로-벤질)-3H-벤조이미다졸-4-일옥시]-아세트산메틸 에스터, I-118의 합성. 자성 교반 막대 및 화합물 I-117(60 mg, 0.204 밀리몰)이 들어있는 5 ml 바이알에 무수 DMF(0.8 ml), 무수 탄산칼륨(34 mg, 0.246 밀리몰) 및 메틸 브로모 아세테이트(24 μl, 0.246 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 얻고 이를 1:1 헥산/아세톤(1 ml)에 용해시키고 플래쉬 실리카겔(6 g) 크로마토그래피(용출액으로서 4:1 헥산/아세톤 이후 7:3 헥산/아세톤을 사용)로 정제하여 I-118, 40 mg(54%)의 반고체를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<640> [3-(2,4-다이클로로-벤질)-3H-벤조이미다졸-4-일옥시]-아세트산, I-119의 합성. 화합물 I-118(32 mg, 0.088 밀리몰)이 담긴 둥근 바닥 일구 플라스크(50 ml)에 무수 에탄올(0.5 ml), 물(0.5 ml) 및 15% 수성 수산화 나트륨(0.025 ml, 0.093 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하여 고체를 수득하였다. 고체를 물(3 ml)에 용해시키고 1 N HCl(0.25 ml)을 가하여 산성화시켰다. 용액의 pH는 리트머스 페이퍼로 확인시 2-3이었다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켰다. 수성 여액을 EtOAc(3 x 1 ml)로 추출하고 유기 추출물을 농축하여 고체를 수득하였다. 고체와 단리한 침전물을 합하여 28 mg(91%), I-119을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), LC/MS = 96%, ESI/- 349.2.

<641> P149의 합성. 자성 교반 막대와 화합물 I-119(21 mg, 0.060 밀리몰)가 담긴 3 ml 바이알에 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml)를 가하고 이어서 DMAP(14.7 mg, 0.120 밀리몰)를 가하여 용액을 균질화시켰다. 4,5-다이클로로티오펜-2-설폰아미드(15.5 mg, 0.66 밀리몰)와 이어서 EDCI(23 mg, 0.12 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물(각각 5 ml)로 희석하였다. 수층을 pH 2-3이 될 때까지 1 N HCl을 가하여 산성화시켰다.

다. 층을 분리하고 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 농축하고 진공 하 건조시켰다. 생성된 고체를 뜨거운 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ml)로 트리테이션시키고 냉각시킨 용액을 여과하고 건조시켜 26 mg의 P149(71 %)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.59 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).**  
**LC/MS = 97.8 % purity, MS (ESI+) Calcd. (M+H) 564.4; Found: 564.4.**

<642>

<643> 실시예 133. P152의 제조

<644>

나프탈렌-2-카복실산 2-아미노-3-나이트로-페닐 에스터, I-120의 합성.

<645>

화합물 I-119을 2-아미노-3-나이트로페놀(99%)로부터 화합물 I-113의 합성과 유사한 방법으로 합성하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<646>

나프탈렌-2-카복실산(2-하이드록시-6-나이트로-페닐)-아미드, I-121의 합성. 화합물 I-113으로부터의 화합물 I-114의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-121을 화합물 I-120(정량적인 수율)으로부터 합성하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<647>

나프탈렌-2-카복실산(2-아미노-6-하이드록시-페닐)-아미드, I-122의 합성. 자성 교반 막대, 응축기 및 N<sub>2</sub> 입구/출구 어댑터를 갖는 둥근 바닥 일구 플라스크(50 ml)에 화합물 I-121(100.7 mg, 0.327 밀리몰) 및 무수 에탄올(5 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 70°C 및 N<sub>2</sub> 분위기 하 오일 욕에 정치하였다. 주석(II) 염화 이수화물(738 mg, 3.27 밀리몰)를 가하고 이어서 6 N HCl(2.18 ml, 13.1 밀리몰)을 적가하였다. 70°C에서 1시간 동안 가열 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 EtOAc(각각 50 ml)로 희석하고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 주의하여 가하여 염기성(pH ~8)으로 만들었다. 용액을 여과하여 침전된 주석염을 제거하고 유기층을 분리하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 I-122, 81 mg(89%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS; AP-277.0.

<648>

3-아미노-2-[(나프탈렌-2-일메틸)-아미노]-페놀, I-123의 합성. 화합물 I-115으로부터의 화합물 I-116의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-122를 화합물 I-121(상당량)으로부터 합성하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<649>

3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조이미다졸-4-올, I-124의 합성. 화합물 I-116로부터의 화합물 I-117의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-124를 화합물 I-123(35%)로부터 합성하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<650>

(3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스터, I-125의 합성. 화합물 I-117으로부터의 화합물 I-118의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-125을 화합물 I-124(55%)로부터 합성하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<651>

(3-나프탈렌-2-일메틸-3H-벤조이미다졸-4-일옥시)-아세트산, I-126의 합성. 화합물 I-118으로부터의 화합물 I-119의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-126을 화합물 I-125(55%)으로부터 합성하였다. LC/MS = 95.7%, ESI/-331.1, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<652>

P152의 합성. 화합물 P152를 화합물 I-119로부터의 화합물 P149의 합성과 유사한 방법으로 화합물 I-126(52%)으로부터 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.65 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.36 (br s, 1H). LC/MS = 96% purity, MS (ESI+) Calcd. (M+H) 546.5; Found: 546.7.

<653>

<654>

실시에 134. P253의 제조

<655>

헥사하이드로 2-옥시인돌 유도체의 일반적 합성

<656>

2-메틸-2-알릴사이클로헥사논, I-127의 합성: 다이메톡시에틸렌 글라이콜 중의 수소화나트륨 용액(1 당량; 미네랄 오일 중의 60% 분산액)를 5℃에서 질소 분위기하에서 2-메틸사이클로헥사논을 적가하였다. 용액을 실온으로 승온하고 이후에 80℃으로 1.5시간 동안 가열하였다. 이어서 용액을 실온으로 냉각하고, 이어서 5℃로 하였다. 알릴 브로마이드(1 당량)를 적가한 후, 반응 혼합물을 80℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 물(~14 당량)을 적가하였다. 수층을 에틸 에테르로 2회 추출하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 농축 후, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 2.5% 에틸 에테르를 사용)를 통해 정제하여 화합물 I-127을 35% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>)은 구조를 입증하였다.

<657>

(1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128의 합성: H<sub>2</sub>O/AcN/CCl<sub>4</sub> 중의 1-메틸-1-알릴사이클로헥사논, I-127의 2상 용액에 질소 분위기 하에서 NaIO<sub>4</sub>(20 당량)을 가하고, 이어서 RuCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2-프로판올(~88 당량)을 적가하고, 반응 혼합물이 검게되었다. 혼합물을 물 및 에틸 에테르로 세척하고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 에틸 에테르로 세척하였다. 수층을 다이클로로메탄 및 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 건조시켜 화합물 I-128을 정량적인 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>)은 구조를 입증하였다.

<658>

헥사하이드로-인돌-2-온, I-129x의 제조를 위한 일반적인 과정(A-4).

<659>

m-자일렌 중의 (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128(1 당량), 및 적합한 아릴 아민(1 당량)의 용액을 환류 하 145℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공에서 농축하고 잔사를 미정제로(crude) 취하거나 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 중의 헥산(10-20%)을 사용)로 정제하여 목적하는 생성물, I-129x를 제조하였다. 생성물 구조를 <sup>1</sup>H-NMR로 입증하였다.

<660>

헥사하이드로-인돌-2-온, I-129x의 브롬화로 비닐 브로마이드 I-130x를 제조하는 일반적인 과정(A-5): 다이클로로메탄 중의 적합한 헥사하이드로-인돌-2-온, I-129의 용액에 0℃에서 브롬(1 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 브롬 색이 사라질 때까지 교반하고, 이어서 5분간 더 교반하였다. 트라이에틸아민(3 당량)을 한번에 가하고, 실온에서 10분간 교반하였다. 반응물을 물(3x)로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 다이클로로메탄 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 미정제로 취하여 다음 단계로 하거나, 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 사용)로 정제하여, 비닐 브로마이드, I-130x를 제조하였다. 생성물 구조를 <sup>1</sup>H-NMR로 입증하였다.

<661>

I-130x의 핵크 커플링으로 아크릴레이트 에스터 I-131x를 제조하는 일반적인 과정(A-6): 환류 응축기 및 질소 입구/출구가 있는 둥근 바닥 플라스크에 DMF 중의 적합한 7-브로모-헥사하이드로-인돌-2-온 및 트라이에틸아민(10 당량)의 용액을 정치하였다. 상기 용액에 메틸 아크릴레이트(1.1 당량), 팔라듐(II) 아세테이트(0.1 당량), 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.3 당량)을 순서대로 가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고, 다이클로로메탄으로 세척하고, 이어서 다이클로로메탄 및 물로 희석하고, 층들을 분리하였다. 유기물을 물(2 x) 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 이어서 유기물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 미정제로 취하거나, 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 중의 15 % 헥산)로 정제하여, 아크릴레이트 에스터 I-131x를 제조하였다. 생성물 구조를 <sup>1</sup>H-NMR로 입증하였다.

<662>

메틸 에스터의 가수분해로 아크릴산, I-132x를 제조하는 일반적인 과정(A-7): THF/MeOH(2:1) 중의 적합한 메틸 에스터, I-131x 용액에 수성 NaOH(3 당량)를 가하고, 반응물을 24-72시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을

2 분획의 다이에틸 에테르로 세척하고, EtOAc로 희석하고, 및 1 N HCl로 pH를 2-3로 조정하였다. 유기물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 산I-132-x 화합물을 제조하였다. 생성물 구조를 <sup>1</sup>H-NMR로 입증하였다.

- <663> I-132x의 커플링으로 아실설폰아미드를 제조하는 일반적인 과정(A-8): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 적합한 산, I-132x, 적합한 설폰아미드(1.2 당량) 및 DMAP(2.4 당량)의 용액에 EDCI(2 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1N HCl(수성), 물, 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 중의 메탄올(0-3%)을 사용)를 통해 정제하거나, 다이클로로메탄/헥산으로 트리테이션하여 목적하는 아실 설폰아미드 생성물을 제조하였다. 생성물의 구조를 <sup>1</sup>H-NMR로 입증하고, 순도를 ESI LC/MS로 결정하였다.
- <664> P253의 합성. 3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129A의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <665> 7-브로모-3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130A의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129A를 I-130A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함
- <666> (E)-3-(3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터, I-131A의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130A를 I-131A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <667> (E)-3-(3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-132A의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-(3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산 메틸 에스터, I-131A를 I-132A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LCMS(M-1 = 362.6)
- <668> P253의 합성.
- <669> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-(3a-메틸-1-나프탈렌-2-일메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일)-아크릴산, I-132A를 P253으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1= 575.2)
- <670> 실시예 135. P269의 제조
- <671> 피리딘(1 당량) 및 다이클로로메탄에 녹인 I-132A이 담긴 둥근 바닥 플라스크에 질소 보호 하 불화 시안(cyanuric fluoride)(8 당량)을 가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 차가운(0°C) 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄에 용해시키고, 여기에 4-다이메틸아미노 피리딘(1.4 당량), 및 4-트라이플루오로메톡시벤젠 설폰아미드(1.7 당량)를 가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl, 물, 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축하고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하여 잔사를 제조하고, 이를 아세트산에 용해하고, 물로 침전시키고, 여과하여 P269를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1= 583.5)
- <672> 실시예 136. P262의 제조
- <673> 1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129B의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함
- <674> 7-브로모-1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130B의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129B를 I-130B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <675> (E)-3-[1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131B의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드

로-인돌-2-온, I-130B를 I-131B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <676> (E)-3-[1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132B의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131B를 I-132B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LCMS(M-1=330.6).
- <677> P262의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132B를 P262로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=541.5).
- <678> 실시예 137. P263의 제조
- <679> 1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129C: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <680> 7-브로모-1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130C의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129C를 I-130C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <681> (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131C의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130C를 I-131C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <682> (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132C의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131C를 I-132C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LCMS(M-1=330.5).
- <683> P263의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132C를 P263으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1= 543.3)
- <684> 실시예 138. P294의 제조
- <685> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132C를 P294로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=503.7).
- <686> 실시예 139. P295의 제조
- <687> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132C를 P295로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) 1.18 (s, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 4.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.77 (d, J = 15.2 Hz, 1H). LC/MS (98%) ESI- Calcd. 504.5 m/z Found: 503.7 m/z

- <688>
- <689> 실시예 140. P300의 제조
- <690> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(4-플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132C를 P300으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=521.8).
- <691> 실시예 141. P264의 제조
- <692> 1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129D의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <693> 7-브로모-1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130D의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129D를 I-130D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <694> (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131D의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130D를 I-131D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <695> (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131D를 I-132D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LCMS(M-1 =348.5).
- <696> P264의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D 를 P264로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=561.3).
- <697> 실시예 142. P266의 제조
- <698> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D를 P266으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M+1=557.0).
- <699> 실시예 143. P267의 제조
- <700> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D를 P267로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M+1=541.9).
- <701> 실시예 144. P304의 제조
- <702> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D를 P304로 전환시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR
- (CDCl<sub>3</sub>) 1.19 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 16.8, 9.2, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.93 (ddd, J = 9.2, 7.2, 2.4 Hz, 1H). LC/MS (95%) ESI- Calcd. 522.5 m/z Found: 521.6 m/z
- <703>
- <704> 실시예 145. P305의 제조
- <705> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132D를 P305로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <706> 실시예 146. P274의 제조
- <707> 1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129E의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <708> 7-브로모-1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130E의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129E를 I-130E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <709> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131E의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-

헥사하이드로-인돌-2-온, I-130E를 I-131E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <710> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131E를 I-132E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=380.3).
- <711> P274의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P274로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=536.4).
- <712> 실시예 147. P275의 제조
- <713> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P275로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=573.3).
- <714> 실시예 148. P276의 제조
- <715> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P276으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.20 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.34 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 12.0 (s, 1H). LC/MS (93%) ESI- Calcd. 525.5 m/z Found: 525.5 m/z

- <716>
- <717> 실시예 149. P278의 제조
- <718> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P278로 전환시켰다.
- <719> 실시예 150. P279의 제조
- <720> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P279로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 4.99 (d, J = 4 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 4.0, 0.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 14.8, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H). LC/MS (96%) ESI- Calcd. 559.9 m/z Found: 559.3 m/z

- <721>
- <722> 실시예 151. P280의 제조
- <723> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P280으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=587.1).
- <724> 실시예 152. P281의 제조

<725> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P281로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=553.3).

<726> 실시예 153. P282의 제조

<727> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P282로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 4.95 (m, 2H), 5.58 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.58 (m, 2H). LC/MS = 99% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 555; Found: 555.**

<728>

<729> 실시예 154. P283의 제조

<730> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132E를 P283으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=555.3).

<731> 실시예 155. P285의 제조.

<732> 1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129F의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<733> 7-브로모-1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130F의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129F를 I-130F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<734> (E)-3-[1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131F의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130F를 I-131F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<735> (E)-3-[1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132F의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131F를 I-132F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS

<736> P285의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132F를 P285로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.24 (s, 1H), 1.7 (m, 5H), 2.14 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 4.73 (d, J = 16.4, 1H), 5.12 (d, J = 41.6, 1H), 5.65 (d, J = 14.8, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.57 (d, J = 15.5, 1H), 7.65 (s, 1H). LC/MS (96%) ESI - Calcd: 559.91 Found: 559.3 m/z**

<737>

<738> 실시예 156. P296의 제조

<739> 1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129G의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<740> 7-브로모-1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130G의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129G를 I-130G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<741> (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131G의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-

헥사하이드로-인돌-2-온, I-130G를 I-131G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <742> (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132G의 합성: 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131G를 I-132G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS
- <743> P296의 합성: 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132G를 P296으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=573.3).
- <744> 실시예 157. P297의 제조
- <745> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132G를 P297로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=553.4)
- <746> 실시예 158. P298의 제조
- <747> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132G를 P298로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=553.4).
- <748> 실시예 159. P299의 제조
- <749> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(2,3-다이클로로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132G를 P299로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=593.3)
- <750> 실시예 160. P306의 제조
- <751> 1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129H의 합성: 일반적인 과정 A-4에 따라서, (1-메틸-2-옥소-사이클로헥실)-아세트산, I-128을 I-129H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함
- <752> 7-브로모-1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130H의 합성: 일반적인 과정 A-5에 따라서, 1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-129H를 I-130H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <753> (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131H의 합성: 일반적인 과정 A-6에 따라서, 7-브로모-1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-1,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-인돌-2-온, I-130H를 I-131H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <754> (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132H의 합성. 일반적인 과정 A-7에 따라서, (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-131H를 I-132H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <755> P306의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132H를 P306로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <756> 실시예 161. P307의 제조
- <757> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132H를 P307로 전환시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR**

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (d, J = 15.2 Hz, 1H). LC/MS = 96% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 516; Found: 515..

<758>

- <759> 실시예 162. P308의 제조
- <760> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132H를 P308로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <761> 실시예 163. P260의 제조
- <762> 일반적인 과정 A-8에 따라서, (E)-3-[1-(3-메톡시-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-132H를 P260으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함; LC-MS(M-1=553.4).
- <763> 실시예 164. P151의 제조
- <764> (1H-인돌-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스터, I-138의 합성. 아세톤(50 ml) 중의 4-하이드록시-인돌(1.33 g, 10 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.07 g, 15 밀리몰)의 혼합물에 메틸 브로모 아세테이트(1.84 g, 12 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 고체를 여과하여 제거하였다. 용매를 진공 하 제거한 후, 잔사를 EtOAc에 용해시키고 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 에테르/헥산으로 세척하여 2.02 g의 I-138을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <765> (1H-인돌-4-일옥시)-아세트산, I-139의 합성. THF(6 ml) 및 메탄올(6 ml) 중의 I-138(410 mg, 2 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 3 ml)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이어서 수성 2N HCl로 pH를 조정하여 산성으로 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 370 mg의 I-139를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <766> I-139의 설포아미드와의 커플링을 위한 일반적인 과정(A-9)
- <767> 다이클로로메탄(20 ml) 및 DMSO(8 ml) 중의 산 I-139(250 mg, 1.3 밀리몰), 적합한 설포아미드(1.57 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(317 mg, 2.6 밀리몰) 및 EDCI(497 mg, 2.6 밀리몰)을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc)로 정제하여 화합물 I-140x를 제조하였다.
- <768> 설파이드의 제조를 위한 일반적인 과정(A-10)
- <769> 에탄올(5 ml) 및 물(2 ml) 중의 화합물 140x(0.12 밀리몰) 및 적합한 티올(0.18 밀리몰)의 혼합물에 0.25 ml의 요오드-요오드화칼륨(에탄올/H<sub>2</sub>O(1:1) 중의 1N)을 가하고 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 EtOAc으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산(1:1)으로 세척하여 목적하는 설파이드를 제조하였다.
- <770> 설포의 제조를 위한 일반적인 과정(A-11)
- <771> 메탄올(2 ml) 및 에탄올(2 ml) 중의 설파이드[일반적인 과정(A-10)로부터](0.07 밀리몰)의 혼합물에 옥손(44 mg, 0.5 ml)의 물 중의 0.07 밀리몰)을 가하고 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄, EtOAc/헥산)로 정제하여 목적 설포 화합물을 제조하였다.
- <772> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설포산 [2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-아미드, I-140A의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 설포아미드 4,5-다이클로로-티오펜-2-설포산 아미드와 반응시켜 화합물 I-140A를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <773> P151의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설포아미드 I-140A를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P151을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <774> 실시예 165. P150의 제조
- <775> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P151을 설포 P150으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <776> 실시예 166. P164의 제조

<777> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 퀴놀린-2-티올과 반응시켜 화합물 P164를 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4.26 (s, 2H),  
6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.81  
(m, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.74 (s, 1H). LC/MS = 95% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z)  
564; Found: 562.

<778>

<779> 실시예 167. P169의 제조

<780> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설펜아미드 P164를 설펜 P169로 산화시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4.31 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.49 (s, 1H),  
7.71 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H),  
12.21 (s, 1H). LC/MS = 95% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 596; Found: 594.

<781>

<782> 실시예 168. P165의 제조

<783> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 2,4-다이메틸-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P165를 제조하였  
다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<784> 실시예 169. P172의 제조

<785> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설펜아미드 P165를 설펜 P172로 산화시켰다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<786> 실시예 170. P167의 제조

<787> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 3,4-다이메톡시-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P167을 제조하  
였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<788> 실시예 171. P170의 제조

<789> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설펜아미드 P167을 설펜 P170으로 산화시켰다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<790> 실시예 172. P168의 제조

<791> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 2-클로로-4-플루오로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P168을  
제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<792> 실시예 173. P234의 제조

<793> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설펜아미드 P168을 설펜 P234로 산화시켰다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<794> 실시예 174. P173의 제조

<795> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 4-클로로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P173을 제조하였다.  
 $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<796> 실시예 175. P190의 제조

<797> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설펜아미드 P173을 설펜 P190으로 산화시켰다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<798> 실시예 176. P178의 제조

<799> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설펜아미드 I-140A를 3,4-다이클로로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P178을 제조하  
였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

- <800> 실시예 177. P204의 제조
- <801> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P178을 설폰 P204로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <802> 실시예 178. P181의 제조
- <803> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 벤조옥사졸-2-티올과 반응시켜 화합물 P181을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <804> 실시예 179. P182의 제조
- <805> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 벤조티아졸-2-티올과 반응시켜 화합물 P182를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <806> 실시예 180. P196의 제조
- <807> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P182를 설폰 P196으로 산화시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.54 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.0, 1H), 7.14 (m, J = 7.5 2H), 7.58 (m, J = 6.0, 3H), 7.96 (m, J = 3.5, 1H), 8.35 (d, J = 5.0, 1H), 12.58** LC/MS (80%) ESI – Calcd: 602.52 Found: 602.0 m/z

- <808>
- <809> 실시예 181. P194의 제조
- <810> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 2,5-다이메톡시-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P194를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <811> 실시예 182. P202의 제조
- <812> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P194를 설폰 P202로 산화시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.60 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H).** LC/MS = 97% purity, MS (ESI-) Calcd. (M+) 605.5; Found: 605.2.

- <813>
- <814> 실시예 183, P195의 제조
- <815> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-티올과 반응시켜 화합물 P195를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <816> 실시예 184. P197의 제조
- <817> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 2,4-다이플루오로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P197를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <818> 실시예 185. P206의 제조
- <819> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P197을 설폰 P206으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <820> 실시예 186. P198의 제조
- <821> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 벤젠티올과 반응시켜 화합물 P198을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <822> 실시예 187. P207의 제조

- <823> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P198을 설폰 P207로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <824> 실시예 188. P200의 제조
- <825> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 4-메톡시-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P200을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <826> 실시예 189. P210의 제조
- <827> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P200을 설폰 P210으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <828> 실시예 190. P201의 제조
- <829> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 피리딘-2-티올과 반응시켜 화합물 P201을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <830> 실시예 191. P221의 제조
- <831> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P201을 설폰 P221로 산화시켰다.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.58 (s, 2H), 6.48 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.52, (m, 1H), 12.35 (s, 1H). LC/MS = 96% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 546; Found: 544.**

- <832>
- <833> 실시예 192. P205의 제조
- <834> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 2,4-다이클로로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P205를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <835> 실시예 193. P238의 제조
- <836> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P205를 설폰 P238로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <837> 실시예 194. P208의 제조
- <838> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 3-메톡시-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P208을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <839> 실시예 195. P209의 제조
- <840> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 3,4-다이플루오로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P209를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <841> 실시예 196. P211의 제조
- <842> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 피리미딘-2-티올과 반응시켜 화합물 P211을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.45 (s, 2H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 11.59 (s, 1H). LC/MS = 95% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 515; Found: 513.**

- <843>
- <844> 실시예 197. P212의 제조
- <845> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 2-메톡시-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P212를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <846> 실시예 198. P222의 제조

- <847> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P212를 설폰 P222로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <848> 실시예 199. P213의 제조
- <849> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 2-클로로-벤젠티올과 반응시켜 화합물 P213을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <850> 실시예 200. P232의 제조
- <851> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P213을 설폰 P232로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <852> 실시예 201. P233의 제조
- <853> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 N-(4-메르캅토-페닐)-아세트아미드와 반응시켜 화합물 P233을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <854> 실시예 202. P235의 제조
- <855> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P233을 설폰 P235로 산화시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.05 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 10.25 (s, 1H), 12.24 (s, 1H). LC/MS = 90% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 602; Found: 600.

- <856>
- <857> 실시예 203. P220의 제조
- <858> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 1H-이미다졸-2-티올과 반응시켜 화합물 P220을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <859> 실시예 204. P227의 제조
- <860> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 1-메틸-1H-테트라졸-5-티올과 반응시켜 화합물 P227을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <861> 실시예 205. P239의 제조
- <862> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P227을 설폰 P239로 산화시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.26 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.53 (d, J = 7.5, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.74 (s, 1H) LC/MS (89%) ESI - Calcd: 551.41 Found: 549.2 m/z

- <863>
- <864> 실시예 206. P228의 제조
- <865> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 4H-[1,2,4]트리아졸-3-티올과 반응시켜 화합물 P228을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.65 (s, 2H), 6.34 (d, J = 8.0), 6.97 (t, J = 8.0, 1H), 7.05 (d, J = 3.0, 1H), 7.58 (d, J = 3.0, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), and 11.60 (s, 1H). LC/MS (94%) ESI + Calcd: 504.40 Found: 506.1 m/z.

- <866>
- <867> 실시예 207. P240의 제조
- <868> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P228을 설폰 P240으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <869> 실시예 208. P230의 제조
- <870> 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140A를 5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-티올과 반응시켜 화합물

P230을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <871> 실시예 209. P231의 제조
- <872> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P230을 설폰 P231로 산화시켰다.
  
- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.71 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 12.62 (s, 1H). LC/MS = 96% purity, MS (ESI -) Calcd. (M/Z) 567; Found: 567..**
- <873>
- <874> 실시예 210. P166의 제조
- <875> 티오펜-2-설폰산 [2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-아미드, I-140B의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 티오펜-2-설폰산 아미드와 반응시켜 화합물 I-140B를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <876> P166의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140B를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P166을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <877> 실시예 211. P163의 제조.
- <878> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P166을 설폰 P163으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <879> 실시예 212. P174의 제조.
- <880> 5-클로로-티오펜-2-설폰산 [2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-아미드, I-140C의 합성. 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 5-클로로-티오펜-2-설폰산 아미드와 반응시켜 화합물 I-140C를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <881> P174의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140C를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P174를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <882> 실시예 213. P187의 제조.
- <883> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P174를 설폰 P187로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <884> 실시예 214. P175의 제조.
- <885> N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설폰아미드, I-140D의 합성.
- <886> 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 I-140D를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <887> P175의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140D를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P175를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <888> 실시예 215. P188의 제조.
- <889> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P175를 설폰 P188로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <890> 실시예 216. P176의 제조.
- <891> N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-2,5-다이메톡시-벤젠설폰아미드, I-140E의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 2,5-다이메톡시-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 I-140E를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <892> P176의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140E를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P176을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <893> 실시예 217. P189의 제조.
- <894> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P176을 설폰 P189로 산화시켰다.
- 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.29 (s, 1H). LC/MS (95%) ESI-  
Calcd. 579.6 m/z Found: 579.5 m/z
- <895>
- <896> 실시예 218. P177의 제조.
- <897> 3,5-다이클로로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설포나미드, I-140F의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 3,5-다이클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 I-140F를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <898> P177의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설포나미드 I-140F를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P177을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <899> 실시예 219. P186의 제조.
- <900> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P177을 설폰 P186으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <901> 실시예 220. P183의 제조.
- <902> 2-클로로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설포나미드, I-140G의 합성. 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 설포나미드 2-클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 I-140G를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <903> P183의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설포나미드 I-140G를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P183을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <904> 실시예 221. P191의 제조.
- <905> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P183을 설폰 P191로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <906> 실시예 222. P184의 제조.
- <907> 3-클로로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸] 벤젠설포나미드, I-140H의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 3-클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 I-140H를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <908> P184의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설포나미드 I-140H를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P184를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <909> 실시예 223. P192의 제조.
- <910> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P184를 설폰 P192로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <911> 실시예 224. P185의 제조
- <912> N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-4-메톡시-벤젠설포나미드, I-140I의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 4-메톡시-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 I-140I를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <913> P185의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설포나미드 I-140I를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P185를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <914> 실시예 225. P193의 제조

- <915> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P185를 설폰 P193으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <916> 실시예 226. P199의 제조
- <917> 3,5-다이메틸-아이속사졸-4-설펜산 [2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-아미드, I-140J의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 3,5-다이메틸-아이속사졸-4-설펜산 아미드와 반응시켜 화합물 I-140J를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <918> P199의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140J를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P199를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <919> 실시예 227. P203의 제조
- <920> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P199를 설폰 P203으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함
- <921> 실시예 228. P214의 제조
- <922> 3,5-다이플루오로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설펜아미드, I-140K의 합성. 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 설폰아미드 3,5-다이플루오로-벤젠설펜아미드와 반응시켜 화합물 I-140K를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <923> P214의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140K를 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P214를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <924> 실시예 229. P223의 제조
- <925> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P214를 설폰 P223으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <926> 실시예 230. P215의 제조
- <927> 3,4-다이플루오로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설펜아미드, I-140L의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 3,4-다이플루오로-벤젠설펜아미드 와 반응시켜 화합물 I-140L을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <928> P215의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140L을 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P215를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <929> 실시예 231. P224의 제조
- <930> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P215를 설폰 P224로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <931> 실시예 232. P225의 제조
- <932> 4-플루오로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설펜아미드, I-140M의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 4-플루오로-벤젠설펜아미드와 반응시켜 화합물 I-140M을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <933> P225의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140M을 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P225를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <934> 실시예 233. P236의 제조
- <935> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P225를 설폰 P236으로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <936> 실시예 234. P226의 제조
- <937> 2,4,5-트라이플루오로-N-[2-(1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-벤젠설펜아미드, I-140N의 합성: 일반적인 과정 A-9에 따라서, I-139를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설펜아미드와 반응시켜 화합물 I-140N을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <938> P226의 합성. 일반적인 과정 A-10에 따라서, 설폰아미드 I-140N을 나프탈렌-2-티올과 반응시켜 화합물 P226을

제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <939> 실시예 235. P237의 제조
- <940> 일반적인 과정 A-11에 따라서, 설파이드 P226을 설폰 P237로 산화시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <941> 실시예 236. P243의 제조
- <942> [3-(나프탈렌-2-일설파닐)-1H-인돌-4-일옥시]-아세트산 메틸 에스터, I-141의 합성.
- <943> 에탄올(10 ml) 및 물(5 ml) 중의 I-138(102 mg, 0.5 밀리몰) 및 나프탈렌-2-티올(160 mg, 1 밀리몰)의 혼합물에 1 ml의 요오드-요오드화칼륨(에탄올/H<sub>2</sub>O(1:1) 중의 1N)을 가하고 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 물(~5 ml)을 반응 혼합물에 가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 고체를 여과하고 물, 물/에탄올(1:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/헥산(5 ml/5 ml)으로 세척하여 50 mg의 화합물 I-141을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <944> [3-(나프탈렌-2-일설파닐)-1H-인돌-4-일옥시]-아세트산, I-142의 합성.
- <945> THF(3 ml) 및 메탄올(3 ml) 중의 I-141(50 mg, 13 밀리몰)의 용액에 수성 NaOH(2N, 1.5 ml)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 수성 2N HCl를 가하여 pH를 산성으로 조정하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 20 ml)으로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 35 mg의 화합물 I-142를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <946> P243의 합성: 다이클로로메탄(5 ml) 및 DMSO(1 ml) 중의 산 I-142(35 mg, 0.1 밀리몰), 트라이플루오로메틸설포아미드(30 mg, 0.2 밀리몰), 4-다이메틸아미노 피리딘(25 mg, 0.2 밀리몰) 및 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl, 물로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산)로 정제하여 23 mg의 화합물 P243을 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 479.2(M-1), LC-MS: 94 % 순도, <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) RP-HPLC: 92 % 순도.
- <947> 실시예 237. P277의 제조.
- <948> 4-브로모-1-메틸-1H-인돌, I-133의 합성. DMF(20 ml) 중의 NaH(오일 중의 60%, 600 mg, 15 밀리몰)의 용액에 4-브로모인돌(1.96 g, 10 밀리몰)을 -10°C에서 가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이어서 요오도메탄(6.7 g, 50 밀리몰)을 -10°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 물(3 x 200 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 3 g의 조 I-133을 제조하였다. 추가적 정제없이 I-133을 직접 다음 단계 반응에서 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <949> 일반적인 과정(A-12), 4-브로모인돌의 페놀과의 커플링.
- <950> 다이옥산(4 ml) 중의 I-133(420 mg, 2 밀리몰), CuI(38 mg, 0.2 밀리몰, 0.1 당량), N,N-다이메틸글라이신 HCl 염(84 mg, 0.6 밀리몰, 0.3 당량), 페놀(3 밀리몰, 1.5 당량) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3 g, 4 밀리몰, 2 당량)의 혼합물을 Ar 분위기하 105 °C에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산)로 정제하여 I-134를 제조하였다.
- <951> 1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌, I-134A의 합성. 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 나프탈렌-2-올과 반응시켜 화합물 I-134A를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <952> 1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135A의 합성. 일반적인 과정(A-13), 인돌의 3-포름알데하이드 인돌로의 전환. DMF(8 ml) 중의 I-134(1.6 밀리몰)의 용액에 POCl<sub>3</sub>(1.8 밀리몰, 1.1 당량)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하고, 얼음-물에 부었다. 생성된 혼합물의 pH를 수성 NaOH(2N)를 가하여 8-9로 조정하고 이어서 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40 ml)로 추출하였다. 유기상을 물(3 x 50 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, I-135을 고체로서 수득하였다.

- <953> 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134A를 포름알데하이드 I-135A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <954> (E)-3-[1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136A의 합성.
- <955> 일반적인 과정(A-14), 3-포름알데하이드 인돌의 3-아크릴산 에틸 에스터 인돌로의 전환: THF(20 ml) 중의 NaH (오일 중의 60%, 100 mg, 2.5 밀리몰, 2.5 당량)의 용액에 트라이에틸 포스포노아세테이트(493 mg, 2.2 밀리몰, 2.2 당량)을 -10℃에서 가하고, 실온에서 10분간 교반하고, 이어서 THF(10 ml)에 녹인 I-135(1 밀리몰)를 -10℃에서 첨가시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 수성 NH<sub>4</sub>Cl, 물(2 x 100 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 조 생성물 I-136을 수득하였다. 추가적인 정제 없이 I-136을 직접 다음 단계 반응에 사용하였다.
- <956> 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135A를 아크릴산 에틸 에스터 I-136A로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <957> (E)-3-[1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137A의 합성.
- <958> 일반적인 과정(A-7A). 3-아크릴산 에틸 에스터의 3-아크릴산으로의 가수분해: THF(10 ml) 중의 조 I-136(1 밀리몰), MeOH(10 ml) 및 수성 NaOH(2N, 10 ml)의 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. THF 및 MeOH를 제거한 후, 반응 혼합물을 물(~20 ml)로 희석하고, 수성 HCl(2N)로 pH를 산성으로 조정하고 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물(2 x 30 ml), 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 에테르로 세척하여 I-137를 제조하였다.
- <959> 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136A를 아크릴산 I-137A로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <960> 일반적인 과정(A-8A), 아릴설포나미드로의 산의 커플링: 다이클로로메탄(10 ml) 중의 산 I-137(0.16 밀리몰), 설포나미드(0.20 밀리몰, 1.2 당량), 4-다이메틸아미노 피리딘(41 mg, 0.33 밀리몰, 2 당량) 및 EDCI(63 mg, 0.33 밀리몰, 2 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl, 물로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여 생성물을 수득하였다.
- <961> P277의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137A를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설포나미드와 반응시켜 화합물 P277을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <962> 실시예 238. P343의 제조.
- <963> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설포나미드과 반응시켜 화합물 P343을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.89 (s, 3H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.98 (m, 5H), 7.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 12.6 (s, 1H).

HPLC (97%) MS ESI- Calcd. 535.5 m/z Found: 535.7 m/z.

<964>

실시예 239. P334의 제조.

<965>

<966> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3,4-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P334를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.89 (s, 3H), 6.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 7.89-7.97 (m, 4H), 7.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 12.2 (s, 1H).

HPLC (99%) MS ESI- Calcd. 517.5 m/z Found: 517.7 m/z.

<967>

- <968> 실시예 240. P290의 제조.
- <969> 4-(3,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134B의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 3,4-다이클로로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134B를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <970> 4-(3,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135B의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134B를 포름알데하이드 I-135B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <971> (E)-3-[4-(3,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136B의 합성: 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135B를 아크릴산 에틸 에스터 I-136B로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <972> (E)-3-[4-(3,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137B의 합성: 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136B를 아크릴산 I-137B로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <973> P290의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137B를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P290을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <974> 실시예 241. P292의 제조.
- <975> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137B를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P292를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <976> 실시예 242. P293의 제조.
- <977> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137B를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P293을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <978> 실시예 243. P291의 제조.
- <979> 4-(2,3-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134C의 합성. 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 2,3-다이클로로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134C를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <980> 4-(2,3-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135C의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134C를 포름알데하이드 I-135C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <981> (E)-3-[4-(2,3-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136C의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135C를 아크릴산 에틸 에스터 I-136C로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <982> (E)-3-[4-(2,3-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137C의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136C를 아크릴산 I-137C로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <983> P291의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137C를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P291을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <984> 실시예 244. P303의 제조.
- <985> 4-(2,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134D의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 2,4-다이클로로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134D를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <986> 4-(2,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135D의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134D를 포름알데하이드 I-135D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <987> (E)-3-[4-(2,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136D의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135D를 아크릴산 에틸 에스터 I-136D로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <988> (E)-3-[4-(2,4-다이클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137D의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따

라서, I-136D를 아크릴산 I-137D로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <989> P303의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137D를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P303을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <990> 실시예 245. P301의 제조.
- <991> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137D를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P301을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <992> 실시예 246. P302의 제조.
- <993> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137D를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P302를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <994> 실시예 247. P311의 제조.
- <995> 4-(4-클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134E의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 4-클로로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134E를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <996> 4-(4-클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135E의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134E를 포름알데하이드 I-135E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <997> (E)-3-[4-(4-클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136E의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135E를 아크릴산 에틸 에스터 I-136E로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <998> (E)-3-[4-(4-클로로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137E의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136E를 아크릴산 I-137E로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <999> P311의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137E를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P311을 제조하였다.

### 1H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 3.87 (s, 3H), 6.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (97%) MS ESI- Calcd. 541.8 m/z Found: 541.4 m/z

- <1000> 실시예 248. P309의 제조.
- <1002> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137E를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P309를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1003> 실시예 249. P310의 제조.
- <1004> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137E를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아미드와 반응시켜 화합물 P310을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1005> 실시예 250. P320의 제조.
- <1006> 4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134F의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 3,4-다이플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134F를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1007> 4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135F의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134F를 포름알데하이드 I-135F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <1008> (E)-3-[4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136F의 합성: 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135F를 아크릴산 에틸 에스터 I-136F로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1009> (E)-3-[4-(3,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137F의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136F를 아크릴산 I-137F로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1010> P320의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-37F를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P320을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1011> 실시예 251. P318의 제조.
- <1012> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137F를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P318을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1013> 실시예 252. P319의 제조.
- <1014> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137F를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P319를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1015> 실시예 253. P326의 제조.
- <1016> 4-(2,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134G의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 2,4-다이플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134G를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1017> 4-(2,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르보알데하이드, I-135G의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134G를 포름알데하이드 I-135G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1018> (E)-3-[4-(2,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136G의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135G를 아크릴산 에틸 에스터 I-136G로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1019> (E)-3-[4-(2,4-다이플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137G의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136G를 아크릴산 I-137G로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1020> P326의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137G를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P326을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1021> 실시예 254. P324의 제조.
- <1022> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137G를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P324를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1023> 실시예 255. P325의 제조.
- <1024> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137G를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P325를 제조하였다.
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H) LC/MS (96%) (ESI -) Calcd. 594.34 m/z Found 593.3 m/z.**
- <1025> 실시예 256. P330의 제조.
- <1027> 4-(3-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134H의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 3-클로로-4-플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134H를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <1028> 4-(3-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르보알데하이드, I-135H의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134H를 포르말데하이드 I-135H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1029> (E)-3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136H. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135H를 아크릴산 에틸 에스터 I-136H로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1030> (E)-3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137H의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136H를 아크릴산 I-137H로 가수분해하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1031> P330의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137H를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P330을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1032> 실시예 257. P328의 제조.
- <1033> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137H를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P328을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1034> 실시예 258. P329의 제조.
- <1035> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137H를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P329를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1036> 실시예 259. P333의 제조.
- <1037> 4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134I의 합성. 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133를 4-클로로-3-플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134I를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1038> 4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르보알데하이드, I-135I의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134I를 포르말데하이드 I-135I로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1039> (E)-3-[4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136I의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135I를 아크릴산 에틸 에스터 I-136I로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1040> (E)-3-[4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137I의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136I를 아크릴산 I-137I로 가수분해하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1041> P333의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137I를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P333을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1042> 실시예 260. P331의 제조.
- <1043> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137I를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P331을 제조하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.88 (s, 3H), 6.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 10 and 3Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9Hz, 1H), 7.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 12.6 (s, 1H). HPLC (93%) MS ESI- Calcd. 537.9 m/z Found: 537.4 m/z**
- <1044>
- <1045> 실시예 261. P332의 제조.
- <1046> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137I를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P332를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <1047> 실시예 262. P339의 제조.
- <1048> 4-(4-클로로-2-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134J의 합성. 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 4-클로로-2-플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134J를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1049> 4-(4-클로로-2-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135J의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134J를 포름알데하이드 I-135J로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1050> (E)-3-[4-(4-클로로-2-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136J의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135J를 아크릴산 에틸 에스터 I-136J로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1051> (E)-3-[4-(4-클로로-2-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137J의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136J를 아크릴산 I-137J로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1052> P339의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137J를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P339를 제조하였다.

<sup>1</sup>H

**NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.87 (s, 3H), 6.40 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 10 and 2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.04 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (89%) MS ESI- Calcd. 558.8 m/z Found: 559.1 m/z**

- <1053>
- <1054> 실시예 263. P337의 제조.
- <1055> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137J를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P337를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1056> 실시예 264. P338의 제조.
- <1057> 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137J를 3,4-다이플루오로-벤젠설폰아מיד와 반응시켜 화합물 P338을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1058> 실시예 265. P342의 제조.
- <1059> 4-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134K의 합성. 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 2-클로로-4-플루오로-페놀과 반응시켜 화합물 I-134K를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1060> 4-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135K의 합성. 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134K를 포름알데하이드 I-135K로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1061> (E)-3-[4-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산에틸 에스터, I-136K의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135K를 아크릴산 에틸 에스터 I-136K로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1062> (E)-3-[4-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137K의 합성. 일반적인 과정 A-7A에 따라서, I-136K를 아크릴산 I-137K로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1063> P342의 합성. 일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137K를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P342를 제조하였다.

1H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.87 (s, 3H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 8 and 2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 12.5 (bs, 1H). HPLC (86%) MS ESI- Calcd. 558.8 m/z Found: 559.1 m/z

<1064>

실시예 266. P340의 제조.

<1065>

일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137K를 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P340을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1066>

<1067>

실시예 267. P341의 제조.

<1068>

일반적인 과정 A-8A에 따라서, 아크릴산 I-137K를 3,4-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P341을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1069>

실시예 268. P034의 제조.

<1070>

5-아미노-1-(2,2-다이에톡시-에틸)-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스터, I-141의 합성. 환류 온도에서 교반한 60 ml 무수 에탄올 중의 하이드라진 하이드레이트(17.5 ml, 0.355 몰)의 용액에 브로모 아세트알데하이드 다이에틸아세탈(20g, 0.101 몰)을 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 3 g NaCl과 혼합한 25 ml의 35% NaOH 용액을 가하고 이를 에테르(2 X 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 12.3 g의 오일(I-138)을 제조하였다. 이를 정제하지 않고 다음 단계를 위하여 사용하였다. 25 ml 무수 에탄올 중의 I-138(2,2-다이에톡시-에틸)-하이드라진, 12.3 g, 0.0831몰)의 용액에 75 ml 무수 에탄올 중의 에틸 에톡시메틸렌 시아노아세테이트(14 g, 0.0831 몰)의 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 용매를 제거하여 오일성 잔사(5-아미노-1-(2,2-다이에톡시-에틸)-1H-피라졸-4-카복실산 에틸 에스터, I-141)를 제조하고 이를 정제하지 않고 단계에서 사용하였다.

<1071>

1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-카복실산 에틸 에스터, I-142의 합성. 조 I-141(10 ml 무수 에탄올 중의 2g)의 용액에 수성 20% 황산 용액(12 ml)을 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하고 혼합물을 얼음에 붓고 탄산수소나트륨으로 pH를 8로 조정하였다. 불용성 물질을 여과해내고 여액을 메틸렌 클로라이드(2 X 60 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켜 1.2 g의 잔사를 제조하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 280 mg 생성물 I-142를 제조하였다. H nmr.

<1072>

1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-카복실산, I-143의 합성. 5 ml DMF 중의 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 65 mg, 1.6 밀리몰)의 현탁액에 0°C에서 화합물 I-142(240 mg, 1.34 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분간 교반하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 2-브로모메틸나프탈렌을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl(10 ml)의 포화 용액을 혼합물에 가하는 것에 의해 반응을 퀸칭시키고 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 X 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 후 300 mg 조 생성물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(5% - 20% 에틸 아세테이트/ 헥산을 사용)로 정제하여 208 mg 화합물 I-143을 제조하였다. H nmr.

<1073>

(1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-일)-메탄올, I-144의 합성. -70°C로 냉각시킨, 무수 메틸렌 클로라이드(5 ml) 중의 화합물 I-143(100mg, 0.313 밀리몰)의 용액에 -70°C에서 DIBAL(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1M 용액, 0.94 ml, 3 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH, 이어서 소듐, 포타시움 타르테이트의 50% 포화 용액으로 퀸칭시키고 실온으로 승온하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 X 20 ml)로 추출하고 합친 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 70 mg 조 알코올, I-144을 제조하였다. 이를 정제하지 않고 다음 단계를 위하여 사용하였다.

<1074>

1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-카브알데하이드, I-145의 합성. 활성화시킨 MnO<sub>2</sub>(110 mg,

1.26 밀리몰)를 10 ml 무수 메틸렌 클로라이드 중의 알코올(70 mg, 0.25 밀리몰)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC는 약간의 미반응 알코올을 보였으며 반응물을 하루 더 지속시켰다. 작업 이후, 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사용)로 정제하여 70 mg 화합물 I-145를 제조하였다.

<1075> 3-(1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-일)-아크릴산에틸 에스터, I-146의 합성. 무수 THF(3 ml) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 21 mg, 0.525 밀리몰)의 현탁액에 0°C에서 트라이에틸포스포노아세테이트(92 μl, 0.462 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하였다. 실온에서 1시간 후, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 2 ml 무수 THF 중의 화합물 I-145(60 mg, 0.21 밀리몰)의 용액을 가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하고, 이어서 이를 70°C 까지 가열하고 이 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 제거하고, 10 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 가하고 혼합물을 1 ml NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 퀴칭시켰다. 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 70 mg 조 화합물 I-146을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR. 이를 정제하지 않고 가수분해를 위해 사용하였다.

<1076> 3-(1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-일)-아크릴산, I-147의 합성. MeOH/THF(2 ml/1 ml) 중의 화합물 I-146(70 mg, 0.2 밀리몰)의 용액에 1 ml의 1N NaOH 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 용매를 제거하고, 1 ml의 10% 수성 HCl 용액을 잔사에 가하고 혼합물을 EtOAc(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 50 mg 조 산(crude acid)을 제조하였다. 짧은 실리카겔 플러그(plug)를 수행하여 화합물 I-147(25 mg)을 정제하였다.

<1077> 3-(1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-일)-아크릴산, P034의 합성. 무수 메틸렌 클로라이드(1.5 ml) 중의 산 I-147(18.6 mg, 0.0586 밀리몰)의 현탁액에 DMAP(14.3 mg, 0.117 밀리몰), 2-티오펜 설포닐아미드(9.6 mg, 0.0586 밀리몰) 및 EDCI(22.5 mg, 0.117 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 혼합물에 10% 수성 HCl 용액(1 ml)을 첨가하여 퀴칭하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 후 용매를 제거하였다. 10 mg의 조 잔사를 칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사용)로 정제하여 5 mg 화합물 P034를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.4

(s, 2H), 5.98 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.5-7.53 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.76 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.82- 7.85 (m, 2H), 7.89 (s, 1H). LC-MS (92%): APCI Calcd. 462 m/z Found: 461 (M-1).

<1078> 실시예 269. P013의 제조.

<1080> 1-나프탈렌-2-일메틸-1H-이미다조[1,2-b]피라졸-7-카복실산, I-148의 합성. 1,4-다이옥산(1 ml) 중의 화합물 I-145(24 mg, 0.075 밀리몰)의 용액에 1M 수성 LiOH(0.4 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 80°C까지 가열하고 출발 물질이 사라질 때까지(약 5시간) 이 온도에서 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 EtOAc(10 ml)에 넣었다. 10% 수성 HCl을 pH가 3이 될 때까지 가하였다. 현탁액을 여과해내고 고체를 에테르로 트리테이션하여 20 mg의 산, I-148을 제조하였다. LCMS(95%).

<1081> P013의 합성. 메틸렌 클로라이드(2 ml) 중의 산 I-148(20 mg, 0.068 밀리몰)의 현탁액에 DMAP(17 mg, 0.137 밀리몰)를 가하였다. 이 현탁액이 균질한 용액으로 변화되었다. 이 용액에 티오펜-5-설포닐아미드(11 mg, 0.068 밀리몰), 이어서 EDCI(26 mg, 0.137 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고 잔사를 EtOAc(5 ml)에 용해시키고 10% 수성 HCl 용액(1 ml)로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 후 20 mg 조 생성물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드에서 3% 메탄올/메틸렌 클로라이드 사용)로 정제하여 10 mg 화합물 P013을 제조하였다.

<1082> 실시예 270. P033의 제조.

<1083> 무수 THF(1 ml) 중의 p-톨루엔 설포닐아이스시아네이트(27 mg, 0.135 밀리몰)의 용액에 0°C에서 THF(1 ml) 중의 알코올 I-144(25 mg, 0.09 밀리몰)의 용액을 가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거

하고 잔사를 칼럼 크로마토그래피(CHCl<sub>2</sub> 및 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사용)로 정제하여 5 mg의 P033을 제조하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.38 (s, 3H), 3.96 (d, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.78 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.24- 7.31 (m, 5H), 7.49- 7.51 (m, 2H), 7.66- 7.68 (m, 3H), 7.80- 7.84 (m, 3H). LC-MS (95%): APCI<sup>-</sup> Calcd. 430 m/z Found: 429 (M-1).

<1084>

<1085>

실시예 271. P116의 제조.

<1086>

5-(2,4-다이클로로-페닐)-2,4-다이옥소-펜탄산 메틸 에스터, I-149의 합성. 소듐 메톡사이드(11 ml, 48 몰, 2 당량)의 메탄올성 25 중량% 용액을 서서히(4분 간) 메탄올(55 ml) 중의 2,4-다이클로로페닐아세톤(4.88 g, 24 밀리몰, 1 당량) 및 다이메틸 옥살레이트(4.8 g, 40 밀리몰, 1.7 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 10% 수성 HCl 용액을 가하고, 침전된 오일을 분리하고, 물로 세척하였다. 헥산을 첨가하여 오일을 결정화시켰다. 침전물을 여과하고 MTBE(12 ml)로부터 재결정화하여 0.78 g(11 %)의 I-149를 제조하였다. MS(AP<sup>-</sup>): 288(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1087>

(E)-3-{3-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-4-하이드록시-1-메틸-5-옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-2-일}-아크릴산 에틸 에스터, I-150의 합성. 메틸아민(28 mg, 0.363 밀리몰, 1.1 당량)의 40% 수성 용액을 AcOH-다이옥산, 1:1(0.4 ml) 중의 피루베이트 I-149(96 mg, 0.33 밀리몰, 1 당량) 및 (E)-4-옥소부텐산 에틸 에스터(45 mg, 0.35 밀리몰, 1.05 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에테르를 가하고 생성된 혼합물을 여과하였다. 모액을 진공에서 농축시켜 조 피롤다이온 I-150(117 mg, 87%)을 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 397(M-1)(87%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1088>

(E)-3-[3-(2,4-다이클로로-벤질)-5-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피롤[3,4-c]피라졸-4-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-151의 합성. 하이드라진 하이드레이트(18 mg, 0.35 밀리몰, 1.2 당량)를 AcOH(1.2 ml) 중의 피롤다이온 I-150(117 mg, 0.294 밀리몰, 1 당량)의 용액에 한번에 가하고 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>으로 퀀칭시키고 이어서 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사(120 mg)를 제조하였다. 이 잔사를 SiO<sub>2</sub>(5 g) 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc 사용)로 정제하여 피라졸피롤다이온 I-151(20 mg, 17%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 392(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1089>

(E)-3-[3-(2,4-다이클로로-벤질)-5-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피롤[3,4-c]피라졸-4-일]-아크릴산, I-152의 합성. LiOH·H<sub>2</sub>O(6.2 mg, 0.146 밀리몰, 1.2 당량)를 MeOH-물-THF, 1:1:1(1.2 ml) 중의 피라졸피롤다이온 I-151(48 mg, 0.122 밀리몰, 1 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl(4 ml)을 가하고 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 산 I-152(18.5 mg, 42%)를 오일로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 367(M+ 1).

<1090>

P116의 합성. 다이클로로메탄(0.5 ml) 중의 산 I-152(18.5 mg, 0.0505 밀리몰, 1 당량)의 혼합물에 DMAP(12.4 mg, 0.01010 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(11.7 mg, 0.0505 밀리몰, 1 당량), 및 EDCI(19.4 mg, 0.1010 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 10% 수성 HCl로 퀀칭시켰다. 혼합물을 이어서 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 건조시키고 잔사를 SiO<sub>2</sub>(1 g) 크로마토그래피(MeOH-EtOAc, 19:1)로 정제하여 2 mg(7 %)의 설폰아미드 P116을 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 579(M-1)(86%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO)은 구조를 입증하였다.

<1091>

실시예 272. P117의 제조.

<1092>

3-{3-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-4-하이드록시-1-메틸-5-옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-2-일}-프로피온산, I-153의 합성. 메틸아민(0.2 ml, 0.4 밀리몰, 1.1 당량)의 2.0 M THF 용액을 AcOH(0.5 ml) 중의 피루베이트 I-149(100 mg, 0.35 밀리몰, 1 당량) 및 15% 수성 숙신산 세미알데하이드(250 mg, 2.42 밀리몰, 7 당량)

의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 30분간 교반하고, 이어서 메틸아민(0.1 ml, 0.2 밀리몰, 0.55 당량)을 가하고 반응 혼합물을 80°C에서 30분 간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 용액을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 피롤다이온 I-153(147 mg, 114%)을 황색 오일로서 수득하였다. 이 오일을 MTBE-헥산, 1;1의 트리터레이션에 의해 베이지색 고체(104 mg, 81 %)로 전환시켰다. MS(ESI<sup>-</sup>): 371(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO)은 구조를 입증하였다.

<1093> 3-[3-(2,4-다이클로로-벤질)-5-메틸-6-옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-피롤[3,4-c]피라졸-4-일]-프로피온산, I-154의 용액. 하이드라진 하이드레이트(23 mg, 0.46 밀리몰, 3.4 당량)을 한번에 AcOH(0.5 ml) 중의 피롤다이온 I-153(50 mg, 0.134 밀리몰, 1 당량)의 용액에 가하고 반응 혼합물을 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 이어서 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조 생성물(60 mg)을 오일로서 수득하였다. 이를 에테르로 트리터레이션하여 피라졸피롤다이온 I-154(40 mg, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(AP<sup>-</sup>): 366(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO)은 구조를 입증하였다.

<1094> P117의 합성. 다이클로로메탄(0.8 ml) 중의 피라졸피롤다이온 I-154(30 mg, 0.0815 밀리몰, 1 당량)의 혼합물에 DMAP(20 mg, 0.163 밀리몰, 2 당량), 2-티오펜셀폰아미드(19 mg, 0.0815 밀리몰, 1 당량), 및 EDCI(31 mg, 0.163 밀리몰, 2 당량)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 10% 수성 HCl로 퀴칭시켰다. 이어서 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 6.5 mg(14%)의 설폰아미드 P117을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.4-2.0 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 12.4 (bs, 1H), 13.3 (bs, 1H). LC-MS (89%): ESI Calcd. 580 m/z Found: 580.

<1095>

<1096> 실시예 273. P344의 제조.

<1097> 1-알릴-2-옥소-사이클로헥산 카복실산 에틸 에스터, I-155의 합성: 응축기, 자성 교반 막대를 갖춘 1L 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에서 2-옥소-사이클로헥산 카복실산 에틸 에스터(19.0 g, 112 밀리몰), 알릴 브로마이드(14.2 g, 117 밀리몰), THF(223 ml) 및 포타시움 터트-부톡사이드(13.2 g, 117 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 오일 욕(67°C)에서 환류시켰고 18시간 동안 반응시켰다. 반응물을 냉각시키고 용매를 회전 증발을 통해 제거하였다. 1M 수성 HCl을 페이스트에서 흐린 용액이 될 때까지 가하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 물(2 x 250 ml) 및 염수(250 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하 농축시켜 21.8 g(93%)의 I-155를 연한 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 그 물질이 다음 단계를 수행하는데 충분한 순도임을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1098> 1-카복시메틸-2-옥소-사이클로헥산 카복실산 에틸 에스터, I-156의 합성:

<1099> 오버헤드 교반기 및 2개의 루즈 캡(loose cap)을 갖춘 삼구 둥근 바닥 플라스크(2 L)에 화합물 I-155(21.8g, 104 밀리몰)를 넣었다. 교반 막대를 갖춘 1 L 삼각 플라스크에 과요오드산 나트륨(182 g, 850 밀리몰), 과망간산 칼륨(3.28 g, 20.7 밀리몰), 탄산 칼륨(10.9 g, 78.8 밀리몰) 및 물(430 ml)을 실온에서 가하였다. 산화 중인 혼합물을 5분 간 교반하고 이어서 올레핀 I-155이 담긴 플라스크에 한번에 가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이 반응 기간 이후, 추가의 과망간산 칼륨(0.820 g, 5.19 밀리몰)을 반응 혼합물에 가하였다. 플라스크의 내용물을 2.5시간 더 교반하였다. 짙은 갈색 혼합물이 맑은 황색 용액이 될 때까지, 수성 황산수소 나트륨을 천천히 가하여 반응을 퀴칭시켰다. 수성 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합친 추출물을 물(2 x 250 ml) 및 염수(250 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 감압 하 농축시켜 18.6 g(79%)의 I-156을 연한 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 그 물질이 다음 단계를 수행하는데 충분히 순수함을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1100> 1-(2,4-다이클로로-벤질)-2,4-다이옥소-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-인돌-3a-카복실산 에틸 에스터, I-157의

합성. 응축기 및 교반 막대를 장치한 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 화합물 I-156(5.00 g, 21.9 밀리몰), m-자일렌(45 ml) 및 2,4-다이클로로벤질아민(2.95 ml, 21.9 밀리몰)을 정치하였다. 혼합물을 오일 욕(138℃)에서 환류시키고 6시간 동안 반응시켰다. 이어서 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 용매를 증발에 의해 제거하여 7.92 g(98%)의 화합물 I-157을 붉은 빛을 띤 오렌지색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 그 물질이 다음 단계를 수행하는데 충분히 순수함을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1101> 7-브로모-1-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-인돌-3a-카복실산 에틸 에스터, I-158의 합성: 교반 막대 및 캡을 갖춘 40 ml 바이알에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16 ml)에 용해시킨 화합물 I-157(600 mg, 1.63 밀리몰)을 정치하였다. 용액을 얼음 욕에서 0℃로 냉각시키고 브롬(416 μl, 8.15 밀리몰)을 가하였다. 혼합물을 실온까지 서서히 승온시키면서 2시간 동안 교반하고 이어서 트라이에틸아민(750 μl, 5.38 밀리몰)을 가하였다. 혼합물을 45분 간 더 교반하고 이어서 반응물을 물(15 ml)로 퀴칭시켰다. 30분 간 교반한 후, 유기 분획을 추출하고 이어서 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 증발에 의해 제거하고 갈색 오일을 얻고 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 사용한 용매 시스템은 20 % EtOAc/Hex로 구성되었다. 정제 후, 431 mg의 화합물 I-158을 황갈색 고체(59%)로서 단리하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 그 물질이 다음 단계를 수행하기에 충분히 순수함을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<1102> 7-((E)-2-카복시-비닐)-1-(2,4-다이클로로-벤질)-2-옥소-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-인돌-3a-카복실산에틸 에스터 I-159의 합성: 교반 막대 및 캡을 장치한 18 ml 바이알에 화합물 I-158(431 mg, 0.964 밀리몰), 무수 DMF(4.8 ml) 및 트라이에틸아민(1.34 ml, 9.64 밀리몰)을 정치하였다. 질소로 10분 간 가스 제거하면서 혼합물을 교반하였다. 가스 제거 후, 삼차부틸 아크릴레이트(423 μl, 2.89 밀리몰), 팔라듐 아세테이트(21.6 mg, 0.0964 밀리몰) 및 트라이(o-톨릴)포스핀(88.0 mg, 0.289 밀리몰)을 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가로 3분간 질소로 가스 제거하고 이어서 바이알을 캡으로 실링하였다. 바이알을 오일 욕에서 100℃로 22시간 동안 가열하였다. 이어서 반응물을 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(75 ml)로 희석하고 이어서 물(2 x 75 ml) 및 염수(75 ml)로 세척하였다. 유기 분획을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압 하 농축시켜 t-부틸 에스터 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.4 ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 트라이플루오로아세트산(440 μl, 5.9 당량)을 가하고 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4.5시간 동안 교반한 후, 추가 분량의 트라이플루오로아세트산(440 μl, 5.9 당량)을 넣고 혼합물을 20분 간 교반하였다. 용매를 질소 흐름에 의해 제거하고 물질을 에테르에 용해시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(4 x 30 ml)로 세척하였다. NaHCO<sub>3</sub>으로의 2번째 세척 동안, 층들의 보다 양호한 분리를 위해 소량의 3M NaOH(20 ml)를 가하였다. 수층을 합하고 3M 수성 HCl로 pH가 1이 될 때까지 산성화시켰다. 수층을 CHCl<sub>3</sub>(3 x 100 ml)로 추출하였다.

<1103> 유기 분획을 합하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 회전 증발을 통해 농축시켜 182 mg의 I-159를 얻은 황색 고체(I-158에서 I-159로의 수율 43%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR 분석은 그 물질이 다음 단계를 수행하는데 충분히 순수함을 나타내었다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) LC/MS 순도 = 81.0%

<1104> P344의 합성. 교반 막대를 장치한 8 ml 바이알에 산 I-159(50.0 mg, 0.114 밀리몰), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.4 ml), 2,4,5-트라이플루오로페닐 설포나미드(28.9 mg, 0.137 밀리몰), DMAP(33.5 mg, 0.274 밀리몰) 및 EDCI(54.6 mg, 0.285 밀리몰)를 정치하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml)로 희석시키고 유기 분획을 1M 수성 HCl(30 ml), 물(3 x 30 ml) 및 염수(30 ml)로 세척하였다. 유기 분획을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 회전 증발기를 통해 농축시켜 밝은 황색 고체를 제조하였다. 건조 후, 반응은 40.2 mg의 P344를 얻은 황색 고체(56%)를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.78 (AB q, J = 16.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.95 (AB q, J = 17.2, 17.6 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.94 (m, 1H). LC/MS (95%), MS (ESI-) Calcd.: 630.5 m/z, Found: 631.3 m/z

<1105>

<1106>

실시예 274. P345의 제조.

<1107>

P345의 합성. P344, 산 I-159(50.0 mg, 0.114 밀리몰)의 합성을 위해 약술된 과정에 따라서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.4 ml), 4,5-다이클로로티오펜-2-설폰아미드(31.8mg, 0.137 밀리몰), DMAP(33.5 mg, 0.274 밀리몰), 및 EDCI(54.6 mg, 0.285 밀리몰)은 49.0 mg의 P345를 얻은 황색 고체(66 %)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.79 (AB q, J = 16.8 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.99 (AB q, J = 17.2, 17.6 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H). 설폰아미드 프로톤은 관찰되지 않았다. LC/MS (95%), MS (ESI-) Calcd.: 651.4 m/z, Found: 651.4 m/z

<1108>

<1109>

실시예 275. P346의 제조.

<1110>

P346의 합성. P344의 합성을 위해 약술된 과정에 따라서, 산 I-159(35.0 mg, 0.0799 밀리몰), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.7 ml), 3,4-다이플루오로페닐 설폰아미드(18.5 mg, 0.0959 밀리몰), DMAP(23.5 mg, 0.192 밀리몰), 및 EDCI(38.3 mg, 0.200 밀리몰)은 30.8 mg의 P346을 얻은 황색 고체(63 %)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) LC/MS 순도 = 86.5 %.

<1111>

실시예 276. P075의 제조.

<1112>

아세트산 1H-인돌-4-일 에스터, I-160. 무수 아세트산(16.75 ml, 169 밀리몰, 1.5 당량)을 피리딘(113 ml) 중의 4-하이드록시 인돌(15 g, 113 밀리몰, 1 당량)의 용액에 실온(25에서 32°C로 온도 상승)에서 천천히(7 분에 걸쳐) 가하였다. 5분 간 더 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음-물로 냉각시키고 10% 수성 HCl(340 ml), 이어서 EtOAc(565 ml)을 가하였다. 유기 용액을 분리하고 수층을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 10% 수성 HCl(2 x 50 ml), 물(2 x 300 ml), 염수(300 ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매를 증발시켜 19.3 g(98 %)의 I-160을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 은 구조를 입증하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.39 ppm (s, 3H), 6.43 ppm (br. s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 8.20 (br. s, 1H)

<1113>

<1114>

아세트산 3-(나프탈렌-2-카보닐)-1H-인돌-4-일 에스터, I-161. 메틸 마그네슘 브로마이드(26 ml, 78 밀리몰, 1.05 당량, 에테르 중의 3.0 M 용액)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(260 ml) 중의 아세테이트 I-160(13 g, 74 밀리몰, 1 당량)의 용액에 시린지를 통해 천천히(10분에 걸쳐) 실온에서 가하였다. 실온에서 5분 간 교반한 후, 염화 아연(223 ml, 3.0 당량, 에테르 중의 1.0 M 용액)을 시린지를 통해 5분 간 실온에서 가하였다. 10분간 실온에서 교반 후, 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(87 ml) 중의 2-나프토일 클로라이드(14.85 g, 1.05 당량)의 용액을 3분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 이어서 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(866 ml)에 붓고 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)로 회석하였다. 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(500 ml x 2), 염수(500 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 24.4 g(100 %)을 갈색 고체로서 수득하였다. MTBE(100 ml)를 고체에 가

하고, 가열하여 환류시키고, 30-40℃까지 냉각시키고 여과하고, 잔사를 필터 상에서 MTBE(50 ml, 25 ml, 5 ml x 2), 이어서 에테르(5 ml x 2)로 세척하여 16.0 g(65%)의 I-161을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 329. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 결과 구조를 입증하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.41 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.03

(dd, 1H, J = 16.5 Hz), 7.09 (m, 2H), 7.52 (t, J = 15.0 Hz, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 15.0 Hz), 7.79 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 8.12 (br. s, 1H), 9.35 (br. s, 1H)

<1115>

<1116>

3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-올, I-162. BH<sub>3</sub>·THF(THF 중의 1M, 120 ml, 120 밀리몰, 3.3 당량)을 I-161(12.0 g, 36.4 밀리몰, 1 당량)의 용액에 0℃에서 질소 분위기 하에서 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(120 ml)을 천천히 가하여 퀀칭시키고, 증발시키고 MeOH(3 x 120 ml)로 함께 증발시켰다(co-evaporated). 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(150 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여 I-162(6.2 g, 62%)를 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 271(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1117>

(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스터, I-163. DMF(20 ml) 중의 메틸 브로모 아세테이트(3.10 g, 1.9 ml, 20.3 밀리몰, 1.05 당량)의 용액을 DMF(51 ml) 중의 I-162(5.29 g, 19.4 밀리몰, 1 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.21 g, 23.2 밀리몰, 1.2 당량)의 혼합물에 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새(17 시간) 교반하였다. 물-염수(5:1, 180 ml)를 가하고 생성된 용액을 EtOAc(180 ml, 140 ml, 70 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(2 x 210 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 7.8 g을 고체로서 수득하였다. 이 잔사를 에테르(20 ml)로 세척하고 여과하여 5.0 g(75%)의 I-163을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 346(M+ 1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1118>

(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-아세트산, I-164. 용액 2N NaOH(9.5 ml, 19 밀리몰, 2 당량)을 THF-MeOH, 2:1(132 ml) 중의 I-163(3.3 g, 9.55 밀리몰, 1 당량) 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 ~20 ml까지 농축하고, 10% 수성 HCl(10 ml), 이어서 물(50 ml)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(250 ml)로 추출하고 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 I-164(2.95 g, 92%)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO)은 구조를 입증하였다.

<1119>

P075의 합성. 다이클로로메탄(80 ml) 중의 I-164(2.87 g, 8.65 밀리몰, 1 당량)의 용액에 DMAP(2.11 g, 17.30 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜설포나미드(2.11 mg, 9.08 밀리몰, 1.05 당량), 및 EDCI(3.22 g, 17.30 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 수성 HCl(5 ml), 이어서 EtOAc(100 ml)로 퀀칭시켰다. 수층을 EtOAc(2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(100 ml), 염수(2 x 100 ml)로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사(3.31 g, 63%)를 제조하였다. 이 잔사를 MeOH(12 ml)로 트리테이션하고, 가열하여 환류시키고, 이어서 0℃까지 냉각시키고 여과해 내어 2.97 g(71%)을 반 조(semi crude) 설포나미드 4로서 수득하였다. HPLC: 96.2%. : ESI<sup>-</sup> Calcd. 544 m/z Found: 544. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)은 구조를 입증하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 4.32 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H).

<1120>

<1121>

실시예 277. P162의 제조.

<1122>

2-(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-프로피온산 메틸 에스터, I-165. DMF(1.7 ml) 중의 인돌 I-162(125 mg, 0.46 밀리몰, 1 당량), 메틸 브로모프로피오네이트(80 mg, 0.48 밀리몰, 1.05 당량), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(76 mg, 0.55

밀리몰, 1.2 당량)의 용액을 교반하고 50℃에서 16시간 동안 가열하고, 물-염수, 5:1를 가하고, 현탁액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 에스터 I-165(150 mg, 91 %)를 녹색 오일로서 수득하였다. MS(AP+): 360(M+ 1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1123> 2-(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-프로피온산, I-166. 2N NaOH(0.44 ml, 0.88 밀리몰, 2.1 당량) 용액을 THF-MeOH(2:1, 6 ml) 중의 에스터 I-165(150 mg, 0.42 밀리몰, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고 10% 수성 HCl(4 ml), 이어서 물(6 ml)을 잔사에 가하였다. 침전물을 EtOAc(6 ml, 4 ml)로 추출하였다. 용액을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 산 I-166(149 mg)을 오일로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 344(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1124> P162의 합성. 다이클로로메탄(4 ml) 중의 산 I-166(134 mg, 0.39 밀리몰, 1 당량)에 DMAP(95 mg, 0.77 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(94 mg, 0.41 밀리몰, 1.05 당량), 및 EDCI(148 mg, 0.77 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 10% 수성 HCl(1 ml), 이어서 물(4 ml)로 퀀칭시켰다. 수층을 EtOAc(4 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성된 잔사를 SiO<sub>2</sub>(5 g) 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사용)로 정제하여 설폰아미드 P162(101 mg, 47%)를 녹색을 띤 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>): 558(M-1)(99%). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO)은 구조를 입증하였다.

<1125> 실시예 278. P171의 제조.

<1126> 2-메틸-2-(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-프로피온산 메틸 에스터, I-167. DMF(13.3 ml) 중의 인돌 I-162(300 mg, 1.1 밀리몰, 1 당량), 메틸 브로모아이스부티레이트(609 mg, 3.29 밀리몰, 3 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(607 mg, 4.39 밀리몰, 4 당량), 및 MgSO<sub>4</sub>(132 mg, 1.1 당량)의 용액을 교반하고 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 0.4 g까지 농축하였다. SiO<sub>2</sub>(20 g) 크로마토그래피(EtOAc/Hex, 1:4 사용)로 정제하여 I-167(96 mg, 23%)을 오일로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.31(EtOAc/Hex, 1:3). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1127> 2-메틸-2-(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-프로피온산, I-168. 2N NaOH(0.53 ml, 1.06 밀리몰, 4.1 당량) 용액을 THF-MeOH(2:1, 3 ml) 중의 에스터 I-167(96 mg, 0.26 밀리몰, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하고 10% HCl(0.5 ml)을 잔사에 가하였다. 혼합물을 EtOAc(6 ml)로 추출하였다. 용액을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 산 I-168(92 mg, 100%)을 오일로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.61(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:7). MS(ESI<sup>+</sup>): 358(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1128> P171의 합성. 4 ml 다이클로로메탄 중의 산 I-168(88 mg, 0.24 밀리몰, 1 당량)에 DMAP(60 mg, 0.49 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(60 mg, 0.26 밀리몰, 1.05 당량), 및 EDCI(94 mg, 0.49 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고 이어서 HCl(1 ml), 이어서 물(4 ml)로 퀀칭시켰다. 수층을 EtOAc(4 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시키고 잔사를 에테르로 추출하여 설폰아미드 P171(120 mg, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.56(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:7).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (s, 6 H), 4.42 (s, 2H), 5.89 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.70-7.83 (m, 2 H), 7.79 (d, 8.5 Hz, 1 H), 8.09 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H). LC-MS (99%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 572 m/z Found: 572

<1129>

<1130> 실시예 279. P259의 제조.

<1131> 3-(1-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일설펜)-벤조퓨란-4-올, I-169. 에테르(3.75 ml, 7.5 밀리몰, 5 당량) 중의

2.0 M HCl의 용액을 에탄올(3.75 ml) 중의 4-하이드록시벤조퓨란(225 mg, 1.5 밀리몰, 1 당량) 및 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-티올(Aldrich, 246 mg, 1.5 밀리몰, 1 당량)의 미리 가열해 둔(40°C) 현탁액에 가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 0.5 ml까지 농축시켰다. EtOAc/다이클로로메탄(8 ml, 1:1)을 가하고, 물(8 ml x 2), 염수(6 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 에테르(4 ml)를 가하고, 고체를 여과해내고 모액을 농축하여 277 mg의 조 물질을 적색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 MTBE(메틸 t-부틸 에테르)로 트리테레이션하고 여과해내어 260 mg을 제조하였다. 상기 오일을 SiO<sub>2</sub>(10g) 크로마토그래피(3:7 다이클로로메탄/Hex, 1:1 다이클로로메탄/Hex, 100% 다이클로로메탄)하여 설파이드 I-169(52 mg, 11 %)를 황색 오일로서 수득하였다. R<sub>f</sub> 0.28(다이클로로메탄). MS(AP): 309(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1132> [3-(1-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐)-벤조퓨란-4-일옥시]-아세트산메틸 에스터, I-170. 아세톤(0.2 ml) 중의 메틸 브로모아세테이트(27 mg, 0.173 밀리몰, 1.2 당량)의 용액을 아세톤(0.2 ml) 중의 설파이드 I-169(45 mg, 0.1445 밀리몰, 1 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30 mg, 0.217 밀리몰, 1.5 당량)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 4 ml 바이알 내에 실링하고 50°C에서 5시간 동안 가역하였다. 물, 이어서 EtOAc를 가하고, 에멀전을 10% HCl를 가하여 pH 2로 하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 50 mg을 오렌지색 오일로서 제조하고, 방치하여 일부가 결정화하였다. 그 물질을 MTBE, 이어서 MTBE/Hex, 1:1로 트리테레이션하여 에스터 I-170(36 mg, 65%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. R<sub>f</sub> 0.49(다이클로로메탄). MS(ESI<sup>-</sup>): 381(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1133> [3-(1-에틸-1H-벤조이미다졸-2-일설파닐)-벤조퓨란-4-일옥시]-아세트산, I-171. 용액 2N NaOH(0.1 ml, 0.21 밀리몰, 2.5 당량)을 THF-MeOH(1:1, 0.5 ml) 중의 에스터 I-170(32 mg, 0.084 밀리몰, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 간 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 물, 이어서 EtOAc를 가하였다. 현탁액을 10% HCl로 퀀칭시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 산 I-171(27 mg, 88 %)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.37(MeOH/다이클로로메탄, 1:4). MS(ESI<sup>-</sup>): 367(M-1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1134> P259의 합성. 0.5 ml 다이클로로메탄 중의 산 I-171(24 mg, 0.065 밀리몰, 1 당량)에 DMAP(16 mg, 0.130 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜설포아미드(15mg, 0.065 밀리몰, 1.05 당량), 및 EDCI(25 mg, 0.130 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 10% HCl, 이어서 물로 퀀칭시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시키고 고체 잔사를 MTBE/헥산, 1:1, 이어서 에테르로 추출하였다. 용액을 농축하여 24.5 mg을 황색 오일로서 수득하였다. 오일을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피(EtOAc/Hex, 1:3, 2:3 사용)하여 설포아미드 P259(10 mg, 26%)를 황색 오일로서 수득하였다. R<sub>f</sub> = 0.28(EtOAc).

### <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.6, 0.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.6, 0.4 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H). LC-MS (94%): ESI Calcd. 581 m/z Found: 581.

<1135>

<1136> 실시예 280. P153의 제조.

<1137> 화합물 I-162(0.50 g, 0.0018 몰)를 DMF(8 ml) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨(1.00 g, 0.0072 몰)을 가하고 혼합물을 15분 간 교반하였다. 에틸 브로모다이플루오로아세테이트(2.5 ml, 0.087 몰)를 가하고 이어서 생성된 혼합물을 70°C에서 밤새 교반하고 농축하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 물 사이에서 분배하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산 구배)하여 다이플루오로-(3-나프탈렌-2-일메틸-1H-인돌-4-일옥시)-아세트산 에틸 에스터(약 30%, H-NMR, LC-MS)가 농축된 분획을 제조하고, 이로부터 단계에서 그대로 사용하였다. 실체량 약 30 mg의 다이플루오로에스터를 실온에서, 밤새, 밀폐 바이알 내에서 7M NH<sub>3</sub>/MeOH(2 ml)로 처리하였다. RP-크로마토그래피(C18 실리카겔; MeCN/물 구배)는 화합물 P153,

5.8 mg을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.29**

(s, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.48 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.76 – 7.86 (m, 3H), 8.24 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 11.15 (bs, 1H). LC/MS (86.3%) ESI- Calcd. M = 366.4 Found: 365.3 m/z

<1138>

<1139>

실시예 281. P159의 제조.

<1140>

5-브로모-4-옥소-4-펜탄산 에틸 에스터, I-171의 합성. 브롬(22 g, 7.2 ml, 138.8 밀리몰)을 250 ml EtOH 중의 에틸레블리네이트(20 g, 138.8 밀리몰)의 용액에 실온에서 N<sub>2</sub>의 흐름 내에서 1/2시간 동안 가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1/2시간 동안 더 교반하고, 이어서 1.5시간 동안 환류시켰다. H-NMR 샘플 분석은 SM:모노브로모:다이브로모가 1:2.5:0.5임을 보였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 에테르에 넣고, NaHCO<sub>3</sub>(3X 50 ml) 포화 용액, 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 20.3 g의 I-171을 짙은 갈색 오일로서 수득하였다. 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR

<1141>

에틸 2-아미노-4-티아졸일-3-프로피오네이트, I-172. 50 ml 에탄올 중의 조 브로마이드 I-171(8g, 35.8 밀리몰)의 용액을 20 ml 에탄올 중의 티오유레아(2.85g, 37.59 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 4시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 100 ml EtOAc에 넣고, 물, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 유성 조 생성물을 제조하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드에서 5% MeOH/메틸렌 클로라이드 사용)로 정제하여 3.75 g 생성물 I-172를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR, MS

<1142>

3-이미다조[2,1-b]티아졸-3-일-프로피온산 에틸 에스터, I-173의 합성. 60 ml 수성 3N HCl 중의 브로모아세트알데하이드 다이에틸아세탈(8g, 40.31 밀리몰)을 1시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고 에테르(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 이어서 100 ml EtOH 중의 3.75 g 에틸 2-아미노-4-티아졸일-3-프로피오네이트, I-172의 환류중인 용액에 적가하였다. 증류되는 에테르를 채집하였다. 에테르 채집을 완료한 후, 반응 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고 잔사를 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하여 3 g 조 생성물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(20%에서 50% EtOAc/헥산 사용)로 1 g 순수한 생성물 I-173을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR

<1143>

3-(5-포르밀-이미다조[2,1-b]티아졸-3-일)-프로피온산 에틸 에스터, I-174. 0°C - 5°C에서 POCl<sub>3</sub>(0.085 ml, 0.892 밀리몰)를 0.1 ml DMF의 교반중인 용액에 적가하여 빌즈마이어 시약(Vilsmeier reagent)을 제조하였다. 혼합물을 0°C에서 1/2시간 동안 교반하고 이어서 2 ml CHCl<sub>3</sub> 중의 이미다조티아졸 I-173(100 mg, 0.446 밀리몰)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 퀀칭하고, 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 30 mg 생성물, I-174를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR.

<1144>

3-[5-((E)-2-나프탈렌-2-일-비닐)-이미다조[2,1-b]티아졸-3-일]-프로피온산 에틸 에스터, I-175. 3 ml 무수 THF 중의, 미네랄 오일 중의 60% 분산액 NaH(10 mg, 0.25 밀리몰)의 현탁액에 (2-나프틸)메틸 트라이페닐포스포늄 브로마이드(80 mg, 0.158 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 60°C로 1시간 동안 가열하고, 이어서 2 ml THF 중의 알데하이드, I-174(40 mg, 0.158 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 퀀칭시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(20%에서 50% EtOAc/헥산 사용)로 정제하여 30 mg의 순수한 생성물, I-175을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR.

<1145>

3-[5-((E)-2-나프탈렌-2-일-비닐)-이미다조[2,1-b]티아졸-3-일]-프로피온산, I-176. THF:MeOH(1.5 ml/0.5 ml)

의 혼합물 중의 에틸 에스터, I-175(30 mg, 0.079 밀리몰)의 용액에 0.16 ml의 LiOH, 1N를 가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)는 반응이 종료하였음을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 이 잔사에 10% HCl 용액을 가하여 pH가 5 - 6이 되도록 하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 5 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 20 mg 조 생성물, I-176을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)은 구조를 입증하였다. LCMS(ESI<sup>-</sup>): 348(M-1), 90%.

<1146> P159의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5 ml) 중의 산 I-176(10 mg, 0.028 밀리몰)의 현탁액에 2,3-다이클로로티오펜-5-설폰아미드(7 mg, 0.028 밀리몰), DMAP(7 mg, 0.057 밀리몰) 및 EDCI(11 mg, 0.057 밀리몰)를 이어서 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 10% HCl로 pH가 5 - 6될 때까지 산성화시키고 EtOAc(2 x 5 ml)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 20 mg 조 생성물을 제조하였다. 칼럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사용)로 정제하여 7 mg의 순수한 생성물, P153을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다. LCMS(ESI<sup>-</sup>): 562(M-1), 60%.

<1147> 실시예 282. P244의 제조.

<1148> 4-브로모-1H-인돌-2,3-다이온(I-177) 및 6-브로모-1H-인돌-2,3-다이온(I-178)(2a)의 합성. 물(237 ml) 중의 클로랄 하이드레이트(50.0g, 0.247 몰) 용액에 37% HCl(25 ml, 0.302 몰)과 물(632 ml)의 혼합물 중의 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(69.0g, 0.486 몰), 3-브로모아닐린(40.0g, 0.233 몰)을 강하게 교반하면서 연속하여 가하였다. 상기 첨가를 완료한 후, 생성된 반응 혼합물을 10분간 환류시키고, 실온으로 냉각하였다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 진공에서 건조시켜 조 아이소나이트로소아세트아닐라이드를 제조하였다. 이 생성물을 빠르게 교반중인 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(790 ml)에 조금씩 가하되 반응 온도가 50 내지 70℃로 유지되도록 하였다. 반응 혼합물을 80℃로 20분간 가열하고 실온으로 냉각하였다. 냉각된 혼합물을 으깬 얼음(약 3200 g)에 부었다. 혼합물을 1시간 동안 정치하였다. 오렌지색 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 I-177 및 I-178(40g, 83%)의 혼합물을 제조하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 227(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1149> I-179의 에틸렌 케탈의 합성. 벤젠(500 ml) 중의 I-177 및 I-178(25.0g, 0.111 몰), 에틸렌 글라이콜(27.5g, 0.442 몰) 및 p-톨루엔설폰산 모노하이드레이트(2.5g, 11.3밀리몰)의 혼합물을 딥-스타크 트랩으로 가열 환류시켜 생성된 물을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10% 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 이어서 물로 세척하였다. 농축 후, 조 생성물(25g)을 제조하고 EtOAc/Hex에서의 재결정화에 의한 정제로 4-브로모아이소틴-3-에틸렌 케탈, I-179(8.2g, 27% 수율)를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. MS(ESI<sup>+</sup>): 270(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1150> 에틸렌 아세탈 I-180(N-H 유도체)의 합성. 실링된 튜브 내에 트라이에틸아민(20 ml) 중의 I-179(5.4 g, 20 밀리몰), 트라이-*o*-톨릴포스핀(2.2g, 7밀리몰) 및 팔라듐 아세테이트(0.5g, 2밀리몰) 및 메틸 아크릴레이트(5g, 70 밀리몰)의 혼합물을 100℃로 가열하고 100℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 600 ml의 교반중인 얼음-물 용액에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기층을 물, 염수(100 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-180(전체량 4.5 g, 81%)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1151> 에틸렌 아세탈 I-181(N-CH<sub>3</sub> 유도체)의 합성: DMF(40 ml) 중의 케탈 I-180(3 g, 11 밀리몰), 메틸 아이오다이드(g, 밀리몰) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10 g, 55 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 600 ml 얼음-물 용액에 교반하며 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하여 단리시키고 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N-메틸 화합물, I-181을 회색이 도는 백색 고체(2.8g, 80%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1152> I-182(N-H 유도체)로의 가수분해. MeOH(20 ml) 중의 에스터 I-180(2.0g, 5.58밀리몰)의 용액에 물 중의 NaOH(0.45g, 11.2 밀리몰)의 용액을 가하고, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 메탄올을 제거한 후, 수성 잔사를 -5℃로 냉각시키고 10% HCl로 pH-2까지 산성화시켰다. 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 I-182(1.8g, 86%)를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

- <1153> I-183(N-CH<sub>3</sub> 유도체)로의 가수분해. 화합물 I-182의 제조와 유사하게 I-181로부터 화합물 I-183을 95% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).
- <1154> (E)-3-(2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-아크릴산, I-184. MeOH(50 ml) 중의 I-182(2.1g, 5밀리몰)의 교반중인 현탁액에 진한 HCl(50 ml)을 실온에서 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고 200 ml의 교반중인 얼음-물 용액에 부었다. 형성된 침전을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 I-184의 혼합물을 옐로우색 고체(1.6g, 90%)로서 수득하였다.<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).
- <1155> (E)-3-(1-메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-아크릴산, I-185. 화합물 I-184의 제조와 유사하게 I-183로부터 화합물 I-185을 90% 수율로 제조하였다.<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).
- <1156> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[(E)-3-(2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)아크릴로일]-아미드, I-186. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(28 ml) 중의 산 I-184(1.4g, 6.06 밀리몰)의 혼합물에 4-다이메티아미노피리딘(1.48g, 12.11 밀리몰), 3,4-다이클로로티오펜설폰아미드(1.56g, 6.67 밀리몰) 및 1-[3-(다이메티아미노)프로필]-3-에틸카보다이아미드 하이드로클로라이드(2.32g, 12.11 밀리몰)를 실온에서 이어서 가하고, 20시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 아세트산(1 g/1 ml)에 용해시키고 물(10 ml)로 희석시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 진공 하 건조시켜 화합물. I-186(2.1g, 78%)을 제조하였다.<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).
- <1157> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[(E)-3-(1-메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-아크릴로일]-아미드, I-187. 화합물 I-186의 제조와 유사하게 I-185로부터 화합물 I-187을 79% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).
- <1158> "3-아미노 옥시인돌" 동족체 제조를 위한 일반적인 과정.
- <1159> 일반적인 과정 A-15. MeOH 중의 I-187(1 당량), 아닐린(1.2 당량) 및 p-TsA 모노하이드레이트(0.05 당량)의 혼합물을 65℃로 6시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 진공에서 농축한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 이민을 제조하였다. 빙초산 중의 이민(1 당량)의 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(3 당량)를 실온에서 가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응물을 물로 퀴칭시켰다. 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 3-아미노-2-옥시인돌 유도체를 제조하였다.
- <1160> 일반적인 과정 A-16. 톨루엔 중의 I-187(1 당량), 아닐린(1.2 당량) 및 p-TsA 모노하이드레이트(0.05 당량)의 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시키고 실온으로 냉각하였다. 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석하였다. 이 반응물에 Na(CN)BH<sub>3</sub> 를 분량씩 가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 퀴칭시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 3-아미노-2-옥시인돌 유도체를 제조하였다.
- <1161> P244의 합성. 방법 A-15를 이용하여, I-186을 2-나프틸 아민과 반응시켜 P244를 76% 수율로 제조하였다.
- <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 29.0 Hz, 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 5H), 8.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H) LC/MS (78%) (ESI -) Calcd. 556.46 m/z Found 556.0 m/z.
- <1162>
- <1163> 실시예 283. P241의 제조.
- <1164> 방법 A-16을 이용하여, I-186을 2-나프틸 아민과 반응시켜 P241을 82% 수율로 제조하였다.
- <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.40 (s, 1H), 6.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 20.5, 8.0 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.61 (dd, J = 26.5, 8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H) LC/MS (82%) (ESI -) Calcd. 558.46 m/z Found 558.0 m/z.
- <1165>

<1166> 실시예 284. P245의 제조.

<1167> 방법 A-15을 이용하여, I-186을 2-나프틸 아민과 반응시켜 P245를 71% 수율로 제조하였다; LC/MS 94%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.17 (s, 3H), 6.77 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 29.0 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 5H), 8.68 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H) LC/MS (71%) (ESI -) Calcd. 570.48 m/z Found 568.5 m/z.

<1168>

<1169> 실시예 285. P242의 제조.

<1170> 방법 A-16을 이용하여, I-187을 2-나프틸 아민과 반응시켜 P242를 94% 수율로 제조하였다.<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1171> 실시예 286. P252의 제조.

<1172> 방법 A-16을 이용하여, I-187을 2,4-다이클로로아닐린과 반응시켜 P252를 99% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.18 (s, 3H), 5.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.51 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H) LC/MS (99%) (APCI -) Calcd. 589 m/z Found 588 m/z.

<1173>

<1174> 실시예 287. P268의 제조.

<1175> 방법 A-16을 이용하여, I-186을 2,4-다이클로로아닐린과 반응시켜 P268을 99% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1176> 실시예 288. P270의 제조.

<1177> 방법 A-16을 이용하여, I-186을 3,4-다이플루오로아닐린과 반응시켜 P270을 99% 수율로 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.15 (s, 3H), 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.57 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.71 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H) LC/MS (95%) (ESI -) Calcd. 558.41 m/z Found 557 m/z

<1178>

<1179> 실시예 289. P247의 제조.

<1180> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[(E)-3-(3-아미노-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-아크릴로일]-아미드, I-188. MeOH(8 ml) 중의 아이사틴 유도체 I-187(350 mg, 0.8 밀리몰)의 용액에 NH<sub>4</sub>OH(1 ml)를 ~5 °C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 50 ml 물로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 공기 상에서 건조시키고 이어서 빙초산(8 ml)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(150 mg)를 실온에서 가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응물을 물로 킁칭시켰다. 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 아미노 유도체 I-188(300 mg, 85%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR; MS.

<1181> P247의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml) 중의 아민 I-188(45 mg 0.1 밀리몰) 및 DMAP(45 mg)의 용액에 나프탈렌-2-카보닐 클로라이드(21 mg, 0.12 밀리몰)를 0°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 아세트산(3 ml)에 용해시키고 얼음-물(50 ml)로 희석하였다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고 건조시켜 조 생성물(60 mg)을 제조하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 P247(25 mg, 40%)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 3.20 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H). LC/MS (97%) ESI Calcd.: 600.5 m/z, found: 599.3 m/z (M-1).

<1182>

실시예 290. P265의 제조.

<1183>

<1184>

4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[(E)-3-(3-아미노-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일)-아크릴로일]-아미드 I-188(0.110 g, 0.25 밀리몰)을 클로로포름(3 ml)에 용해시켰다. 빙초산(0.043 ml, 0.75 밀리몰), 이어서 아이소아말 나이트라이드(0.34 ml, 0.2525 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 60°C에서 30분간 교반하고 실온으로 1시간에 걸쳐 냉각한 후, 질소 하 농축시키고, 디켄팅(스크래핑 없음)을 통해 물로 3회 세척하고 질소 하 건조시켜 다이아조늄 염을 제조하였다. 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. IR(neat)은 2100 cm<sup>-1</sup>에서 강한 흡수를 보였다.

<1185>

2-나프톨(0.0540 g, 0.375 밀리몰)을 3 ml 건조 톨루엔에 용해시켰다. 다이로듐(II) 테트라아세테이트(0.0055 g, 0.0125 밀리몰)를 가하고 혼합물을 질소 하 65°C로 가열하고, 이 시점에서 1 ml 무수 톨루엔 중의 4-[(E)-3-(4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰닐아미노)-3-옥소-페닐]-1-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-3-다이아조늄(약 0.250 밀리몰)을 가하였다. 생성된 혼합물을 65°C에서 30분간 더 교반하고, 실온으로 1시간 동안 냉각시키고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 구배)하였다. 분획 81은 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산{(E)-3-[1-메틸-3-(나프탈렌-2-일옥시)-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일]-아크릴로일}-아미드P265, 6.5 mg를 포함하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.30 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.9 – 7.8 (m, 9H), 8.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H). LC/MS (87.3%) ESI- Calcd. M = 573.5 Found: 573.3 m/z

<1186>

실시예 291. P284의 제조.

<1187>

<1188>

2-플루오로-6-(나프탈렌-2-일옥시)-벤조나이트릴, I-189의 합성. 자성교반 막대를 포함하는 20 ml 바이알에 수소화나트륨(103.7 mg, 4.32 밀리몰, 미네랄 오일 중의 60%), 이어서 무수 DMF(2 ml)를 가하여 가스가 생성되었다. 이 교반중의 반응 혼합물에 2-나프톨(623 mg, 4.32 밀리몰)을 고체로서 소량씩 5분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 실온에서 3분간 교반하고 이어서 무수 DMF 중의 2,6-다이플루오로벤조나이트릴(601mg, 4.32 밀리몰)을 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 오일 욕에서 100°C에서 총 2 시간 동안 가열하고 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 물(15 ml)로 희석하고 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기추출물을 물(3 x 20 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 I-189를 갈색 고체(1.216 g)로서 수득하였고 이는 후속 단계에서 사용하기에 충분한 순도(2-나프톨을 포함함)였다. <sup>1</sup>H-NMR.

<1189>

1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인다졸-3-일아민, I-190의 합성. 2-플루오로-6-(나프탈렌-2-일옥시)-벤조나이트릴(966 mg, 3.67 밀리몰) 및 자성 교반 막대를 포함하는 20 ml 바이알에 무수 N,N-다이메틸아세트아미드를 가하고 혼합물을 용액이 될 때까지 교반하였다. 메틸 하이드라진(390 μl, 7.34 밀리몰)을 가하고, 바이알에 캡을 씌우고, 반응 혼합물을 오일 욕에서 120°C에서 정치하고 그 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 3시간 더 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 합친 유기물을 물(3 x 15 ml)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 1.03 g의 황갈색 고체를 제조하였다. 잔사를 실리카겔(120 g) 플래쉬 크로마토그래피(용출액으로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 이어서 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 사용)로 정제하여 770 mg의 I-190를 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. 이 물질은 다음 반응에서 사용하기에 충분히 순수하였다. <sup>1</sup>H-NMR, MS.

<1190>

4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인다졸-3-일]-아미드,P284의 합성. 자성 교반 막대를 장치한 5 ml 바이알에 I-190(37 mg, 0.13 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ml), N,N-다이메틸아미노피리딘(17.2 mg, 0.141 밀리몰) 및 4,5-다이클로로티오펜-2-설폰닐 클로라이드를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서

36시간 동안 교반하고 생성된 고체를 여과하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 행구고 건조시켜 18.5 mg의 P284를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4.16 (s, 3H), 6.46 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.87 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H). MS (ESI+) Calcd. (M+H) 504.4; Found: 504.4

<1191>

실시예 292. P056의 제조.

<1192>

<1193>

일반적인 과정(A-2)에 따라 2,4-다이클로로 벤질 브로마이드를 티오펜-2-설폰산[(E)-3-(3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-아미드(I-8)의 알킬화에 사용하여 화합물 P056을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ). MS(ESI $^-$ ) 505.1(M-1), LC-MS: 96% pure.

<1194>

실시예 293. P347의 제조.

<1195>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137B를 4,5-다이클로로티오펜-2-설폰아미드와 반응시켜 화합물 P347을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

<1196>

실시예 294. P350의 제조

<1197>

7-브로모-1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌, I-191의 합성. NaH(오일 중의 60%, 526 mg, 13.15 밀리몰, 1.5 당량)를 DMF(30 ml) 중의 7-브로모-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌, [I-30과 유사하게 제조함, Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641(2001)의 방법에 의거], (2 g, 8.77 밀리몰, 1 당량)의 용액에  $-10^\circ\text{C}$ 에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 30분간 교반하였다. DMF(10 ml) 중의 2,4-다이클로로벤질 클로라이드(2.06 g, 10.52 밀리몰, 1.2 당량)의 용액을 2.5분에 걸쳐  $-10^\circ\text{C}$ 에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% HCl/물/에테르(1:1:2, 40 ml) 혼합물의 교반중인 용액에 가하고, 수층을 에테르(2 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(3 x 75 ml), 염수(75 ml)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. 에테르(4 ml)를 조 생성물에 가하고,  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 여과하여 I-191(2.49 g, 73%)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )은 구조를 입증하였다.

<1198>

1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-카복실산 에틸 에스터, I-192의 합성. BuLi(헥산 중의 1.6 M, 0.97 ml, 1.55 밀리몰, 1.5 당량)를 7분에 걸쳐 천천히 에테르(7 ml) 중의 I-191(400 mg, 1.03 밀리몰, 1 당량)의 용액에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 아르곤 분위기 하에서 가하였다. 반응 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 더 교반하였다. 에틸 클로로포르메이트(0.2 ml, 2.07 밀리몰, 2 당량)를 반응 혼합물에 천천히 가하고 실온으로 승온하고 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 HCl(5 ml)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 유기층을 물(2 x 10 ml), 염수(10 ml)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 및 농축하여 I-192 mg(98%)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS(AP+): 380, 382(M+1).  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )은 구조를 입증하였다.

<1199>

1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-카복실산, I-193의 합성. 2N 수성 NaOH 용액(2.5 ml, 5 밀리몰, 5 당량)을 MeOH/THF(1:1, 4 ml) 중의 에스터 I-192(381 mg, 1 밀리몰, 1 당량)의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고  $75^\circ\text{C}$ 로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고,  $-70^\circ\text{C}$ 로 냉각하고, 10% 수성 HCl(6 ml)의 첨가로 퀀칭시키고, EtOAc(4 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(2 x 4 ml), 염수(4 ml)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 물질을 헥산(2 x 2 ml)으로 트리테이션하고 건조시켜 I-193(262 mg, 74%)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )은 구조를 입증하였다.

<1200>

P350의 합성. 4,5-다이클로로-2-티오펜설폰 아미드(23.2 mg, 0.1 밀리몰, 1 당량)를 실온에서 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5 ml) 중의 I-193(35 mg, 0.1 밀리몰, 1 당량) 및 DMAP(24.5 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)의 용액에 가하고 이어서

EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 0 °C에서 2 일간 방치하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하고, 10% HCl(수성)(1 ml)을 가하여 퀀칭시키고 EtOAc(1 ml)로 추출하였다. 유기층을 물-염수, 1:1(3 x 1 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물(51 mg)을 연한-갈색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 헥산(2 x 1 ml), 이어서 헥산-MeOH, 30:1(1 ml)로 트리테이션하여 P350(45 mg, 79%)을 회색이 도는 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(95%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 564 m/z Found: 564.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H).

<1201>

<1202>

실시예 295. P417의 제조.

<1203>

3,4-다이플루오로벤젠설포나미드(19.3 mg, 0.1 밀리몰, 1 당량)을 실온에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(Aldrich, 0.5 ml) 중의 I-193(35 mg, 0.1 밀리몰, 1 당량) 및 DMAP(24.5 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)의 용액에 가하고 이어서 EDCI(38 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)을 가하고 P350의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하여 P417(42 mg, 79%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LC-MS(98%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 526 m/z Found: 526.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.22 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H).

<1204>

<1205>

실시예 296. P354의 제조

<1206>

[1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일]-옥소-아세트산 에틸 에스터, I-194의 제조. n-BuLi(헥산 중의 2.5 M, 0.31 ml, 0.78 밀리몰, 1.5 당량)의 용액을 7분에 걸쳐 무수 Et<sub>2</sub>O(4 ml) 중의 브로마이드 I-191(200 mg, 0.517 밀리몰, 1 당량)의 용액에 -78 °C에서 아르곤 분위기 하에서 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 20분간 교반하였다. 에틸 옥살레이트(0.146 ml, 1.034 밀리몰, 2.0 당량)를 2분에 걸쳐 -78 °C에서 천천히 가하고 반응 혼합물을 물-얼음 욕에서 0 °C로 승온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하고, 10% HCl(수성)(3 ml)을 가하여 퀀칭시키고 에테르(3 ml)에 의해 추출하였다. 유기층을 물(2 x 6 ml), 염수(6 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 I-194(215 mg, 100%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1207>

[1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일]-옥소-아세트산, I-195의 합성. 2N NaOH(0.29 ml, 0.58 밀리몰, 1.1 당량)의 수성 용액을 THF-MeOH, 1:1(4 ml) 중의 I-194(215 mg, 0.53 밀리몰, 1 당량)의 용액에 0 °C에서 2분에 걸쳐 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분간 교반하고 이어서 실온으로 승온하였다. 2N 수성 NaOH(0.24 ml, 0.48 밀리몰, 0.9 당량)를 한번에 가하고 반응 혼합물을 15분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 10% HCl(수성)(1 ml)을 가하고, 이어서 에테르(2 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(3 x 2 ml), 염수(2 ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 I-195(141 mg, 95%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(98%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 380.2 m/z Found: 380.2. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1208>

P354의 합성. 2,4,5-트라이플루오로벤젠설포나미드(22 mg, 0.11 밀리몰, 1 당량)를 실온에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.6 ml) 중의 I-195(40 mg, 0.11 밀리몰, 1 당량) 및 DMAP(26 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)의 용액에 가하고 이어서 EDCI(40 mg, 0.2 밀리몰, 2 당량)을 가하고 P350의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하여 조 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 MTBE(2 ml)로 트리테이션하고, 1분간 끓이고 용액을 여과하고 MTBE(2 x 0.5 ml), 헥산(2 ml)으로 실온에서 세척하여 P354(28 mg, 46%)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(100%): AP<sup>-</sup>

Calcd. 572 m/z Found: 572.

<sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H).

<1209>

실시예 297. P351의 제조

<1210>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 4-플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P351을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1211>

실시예 298. P352의 제조

<1212>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2-클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P352를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1213>

실시예 299. P353의 제조

<1214>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3-클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P353을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1215>

실시예 300. P355의 제조

<1216>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3,4-다이클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P355를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1217>

실시예 301. P356의 제조.

<1218>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,4-다이클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P356을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1219>

실시예 302. P357의 제조.

<1220>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3,5-다이클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P357을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1221>

실시예 303. P358의 제조.

<1222>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,4-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P358을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치함.

<1223>

실시예 304. P359의 제조.

<1224>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,5-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P359를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1225>

실시예 305. P360의 제조.

<1226>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,6-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P360을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1227>

실시예 306. P361의 제조.

<1228>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3,5-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P361을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

<1229>

실시예 307. P363의 제조

<1230>

일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 3-플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P363을 제조하

<1231>

였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.

- <1232> 실시예 308. P364의 제조
- <1233> 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2-플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P364를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.
- <1234> 실시예 309. P365의 제조.
- <1235> 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 4-클로로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P365를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.
- <1236> 실시예 310. P366의 제조.
- <1237> 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 4-메톡시-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P366을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.
- <1238> 실시예 311. P373의 제조.
- <1239> 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137A를 2,3,4,5,6-펜타플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P373을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$ 과 일치하였다.
- <1240> 실시예 312. P367의 제조.
- <1241> 2,4,5-트라이플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]벤젠설포나미드, I-196의 합성. 교반 막대를 장치한 8 ml 바이알에 산 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 ml), 2,4,5-트라이플루오로벤젠설포나미드(346 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 바이알을 캡으로 실링하고 17시간 동안 실온에서 반응시켰다. 바이알의 내용물을 분별 깔때기로 옮기고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)로 희석하였다. 이어서, 물(20 ml) 및 1M HCl(20 ml)을 깔때기에 가하고 유기 분획을 제거하였다. 수층을 EtOAc(2 x 20 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 건조시키고( $\text{MgSO}_4$ ) 농축하여 갈색 오일을 제조하였다. 조 생성물을 빙냉  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 ml)로 트리테이션하여 불용성 고체를 생성하였다. 이 고체를 석션 여과에 의해 모으고 빙냉  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 ml)로 세척하여 135 mg의 I-196을 황색 고체(24%)로서 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) LC/MS(87%)
- <1242> 아실설포나미드의 알킬화를 위한 일반적인 과정 (A-17)
- <1243> THF 중의 아실설포나미드의 용액에 실온에서 3 당량의 포타시움 t-부톡사이드를 가하였다. 상응하는 아릴 할라이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% HCl로 산성화시켰다. 유기물을 물(3x), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄으로 40°C에서 트리테이션하여 정제하거나 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 메탄올/다이클로로메탄을 사용)로 정제하였다.
- <1244> P367의 합성. 일반적인 과정(A-17) 아실설포나미드 I-196을 3-메톡시벤질 브로마이드로 알킬화시켜 P367(30%)을 제조하였다. LC/MS(95%)  $\text{ESI}^-$  Calcd. 532.5 m/z Found: 531.5 m/z  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )
- <1245> 실시예 313. P368의 제조.
- <1246> 3,4-다이플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-197의 합성. I-196를 위해 기술된 과정에 따라서, I-34를 3,4-다이플루오로벤젠설포나미드와 반응시켜 I-197을 제조하였다. 여과 후, 223 mg의 I-197을 황색 고체(41 %)로서 단리시켰다.  $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) LC/MS(99%)
- <1247> 일반적인 과정(A-17)에 따라서 아실설포나미드 I-197을 3-메톡시벤질 브로마이드로 알킬화시켜 P368(19%)을 제조하였다. LC/MS(97%)  $\text{ESI}^-$  Calcd. 514.5 m/z Found: 513.7 m/z  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )

- <1248> 실시예 314. P369의 제조.
- <1249> 일반적인 과정(A-17)에 따라서 아실설폰아미드 I-197을 4-(클로로메틸)-3,5-다이메틸아이속사졸로 알킬화시켜 P369(31 %)를 제조하였다. LC/MS(92%) ES<sup>-</sup> Calcd. 503.5 m/z Found: 502.4 m/z <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1250> 실시예 315. P370의 제조.
- <1251> 일반적인 과정(A-17)에 따라서 아실설폰아미드 I-196을 4-(클로로메틸)-3,5-다이메틸아이속사졸로 알킬화시켜 P370(18%)을 제조하였다. LC/MS(96%) ES<sup>-</sup> Calcd. 521.5 m/z Found: 520.6 m/z

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H),

5.29 (s, 2H), 6.40 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.44 (dd, J =

8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 10.0, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=14.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J =

18.0, 6.4 Hz, 1H), 12.8 (s, 1H)

- <1252>
- <1253> 실시예 316. P374의 제조.
- <1254> 일반적인 과정(A-17)에 따라서 아실설폰아미드 I-197을 3,5-다이메톡시벤질 브로마이드로 알킬화시켜 P374(20 %)를 제조하였다. LC/MS(97%) ES<sup>-</sup> Calcd. 544.6 m/z Found: 543.6 m/z <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1255> 실시예 317. P375의 제조.
- <1256> 일반적인 과정(A-17)에 따라서 아실설폰아미드 I-196을 3,5-다이메톡시벤질 브로마이드로 알킬화시켜 P375(37 %)를 제조하였다. LC/MS(98%) ES<sup>-</sup> Calcd. 562.5 m/z Found: 561.5 m/z <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

- <1257> 실시예 318. P378의 제조.
- <1258> (5-플루오로-3-메틸-7-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌(I-198A)의 합성. 일반적인 과정 A-18: 교반 막대를 장치한 40 ml 바이알에 7-브로모-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌, [Dobbs, A., J. Org. Chem., 66, 638-641(2001)의 방법에 의거하여, I-30과 유사하게 제조함](1.10g, 4.78 밀리몰), 무수 다이옥산(9.5 ml), 2-나프톨(1.03 g, 7.17 밀리몰), CuI(91.0 mg, 0.478 밀리몰), *N,N*-다이메틸글라이신 하이드로클로라이드(200 mg, 1.43 밀리몰) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.12 g, 9.56 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 아르곤으로 15분 간 가스 제거하고, 캡으로 실링하고 이어서 오일 욕에서 100℃에서 65시간 동안 정치하였다. 물(50 ml)로 반응을 퀀칭시키고 EtOAc(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 물(2 x 50 ml), 염수(50 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 짙은 갈색 오일을 제조하였다. 오일을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출액으로서 5% EtOAc/헥산의 용매 시스템 사용)로 정제하여 791 mg의 I-198A를 황색 고체(57%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- <1259> 3-[5-플루오로-3-메틸-7-(나프탈렌-2-일옥시)-인돌-1-일]-프로피온산(I-200A)의 합성: 일반적인 과정 A-19. 교반 막대를 장치한 18 ml 바이알에 화합물 Ib-1(500 mg, 1.72 밀리몰), 메틸 아크릴레이트(3.10 ml, 34.4 밀리몰) 및 DBU(257 μl, 1.72 밀리몰)를 실온에서 정치하였다. 바이알을 N<sub>2</sub>로 1분간 퍼징하고 캡으로 실링하고 18시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응을 1 M 수성 HCl(8 ml)로 퀀칭시키고 10분간 교반하였다. 분별 깔때기로 옮긴 후, 추가의 1 M 수성 HCl(50 ml)을 가하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 100 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(60 ml) 및 염수(60 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 749 mg의 I-199A를 황색 오일로서 수득하였다. 교반 막대를 장치한 40 ml 바이알에 조 화합물 Ib-2(600 mg, 1.59 밀리몰), THF(7.40 ml), MeOH(3.70 ml) 및 50% 수성 NaOH(3.34 ml, 1.67 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 10분 후, 반응을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(75 ml)으로 퀀칭시키고 Et<sub>2</sub>O(100 ml)로 추출하였다. Et<sub>2</sub>O 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(2 x 75 ml)으로 세척하였다. 수성 분획을 합하고, 3M HCl로 pH 1로 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 80 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(100 ml), 염수(100 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 338 mg의 I-200A를 오렌지색 오일(I-198A에서 I-200A로의 54% 수율). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1260> P378의 합성. 2,4,5-트라이플루오로-N-(3-[5-플루오로-3-메틸-7-(나프탈렌-2-일옥시)-인돌-1-일]-프로피오닐)-벤젠설포나미드 일반적인 과정 A-20. 교반 막대를 장치한 8 ml 바이알에 I-200A(65.0 mg, 0.179 밀리몰), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml), 2,4,5-트라이플루오로페닐 설포나미드(45.4 mg, 0.215 밀리몰), DMAP(52.5 mg, 0.430 밀리몰) 및 EDCI(85.9 mg, 0.448 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 수성 HCl(3 ml)로 퀀칭시키고 10분간 교반하였다. 분별 깔때기로 옮긴 후, 추가의 1 M 수성 HCl(30 ml)을 가하고 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 30 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(35 ml), 염수(35 ml)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 78.3 mg의 P378을 백색 고체(79%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) LC/MS purity(92%)

<1261> 실시예 319. P380의 제조.

<1262> 화합물 I-200A(65.0 mg, 0.179 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설포나미드(49.9 mg, 0.215 밀리몰), DMAP(52.5 mg, 0.430 밀리몰), 및 EDCI(85.9 mg, 0.448 밀리몰)과 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산, 1% AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 64.5 mg의 P380을 백색 고체(63%)로서 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.16

(s, 3H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H). HPLC purity (99%), MS (ESI-) Calcd.: 576.5 m/z, Found: 577.1 m/z

<1263>

<1264> 실시예 320. P379의 제조.

<1265> 화합물 I-200A(65.0 mg, 0.179 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 3,4-다이플루오로페닐 설포나미드(49.9 mg, 0.215 밀리몰), DMAP(52.5 mg, 0.430 밀리몰), 및 EDCI(85.9 mg, 0.448 밀리몰)과 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1% AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 48.3 mg의 P379를 백색 고체(50%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), HPLC purity(97%).

<1266> 실시예 321. P381의 제조.

<1267> 화합물 I-200A(65.0 mg, 0.179 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 3-클로로페닐 설포나미드(49.9 mg, 0.215 밀리몰), DMAP(52.5 mg, 0.430 밀리몰), 및 EDCI(85.9 mg, 0.448 밀리몰)과 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1% AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 86.7 mg의 P381을 백색 고체(90%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(95%), MS: Theoretical(537.0), Found(535.3)

<1268> 실시예 322. P382의 제조.

<1269> 7-(2,4-다이클로로-페녹시)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌, I-198B의 합성. 일반적인 과정 A-18에 따라서, 7-브로모-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌(1.60 g, 7.02 밀리몰)을 무수 다이옥산(14 ml) 중의 2,4-다이클로로페놀(1.72 g, 10.5 밀리몰), CuI(134 mg, 0.702 밀리몰), N,N-다이메틸글라이신 하이드로클로라이드(293 mg, 2.10 밀리몰), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.57 g, 14.0 밀리몰)과 반응시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산의 용매 시스템 사용)로 정제하여 746 mg의 I-198B를 황색 오일(34%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1270> 3-[7-(2,4-다이클로로-페녹시)-5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일]-프로피온산(I-200B)의 합성: 일반적인 과정 A-19에 따라서, I-198B(690 mg, 2.22 밀리몰)를 메틸 아크릴레이트(4.00 ml, 44.4 밀리몰), 및 DBU(348 μl, 2.33

밀리몰)와 반응시켰다. 농축 후, 882 mg의 I-199B를 오렌지색 오일로서 단리시켰다. 조 I-199B(880 mg, 2.22 밀리몰)을 THF(10.3 ml), MeOH(5.17 ml) 및 50% 수성 NaOH(4.66 ml, 2.33 밀리몰)를 사용하여 비누화시켰다. 제1 작업으로 320 mg의 I-200B를 백색 고체로서 수득하였다. 에테르 층의 부피를 감소시켰고, 1 M 수성 HCl(35 ml)로 세척하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 60 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(40 ml), 염수(40 ml)로 세척하고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 농축 후, 279 mg의 I-200B를 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 두 부분의 화합물 I-200B는 <sup>1</sup>H-NMR에 의해 동일하였으며, 이들을 합하여 599 mg의 I-200B(I-198B에서 I-200B로의 70%)를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1271> P382의 합성. 화합물 I-200B(70.0 mg, 0.183 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 2,4,5-트라이플루오로페닐 설펜아미드(46.5 mg, 0.220 밀리몰), DMAP(53.6 mg, 0.439 밀리몰), 및 EDCI(87.8 mg, 0.458 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1 % AcOH의 용매 시스템)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 73.0 mg의 P382를 황색 오일(70%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(85%)

<1272> 실시예 323. P384의 제조.

<1273> 화합물 I-200B(70.0 mg, 0.183 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설펜아미드(51.1 mg, 0.220 밀리몰), DMAP(53.6 mg, 0.439 밀리몰), 및 EDCI(87.8 mg, 0.458 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1 % AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 84.8 mg의 P384를 황갈색 고체(78%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(94%)

<1274> 실시예 324. P383의 제조.

<1275> 화합물 I-200B(70.0 mg, 0.183 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 3,4-다이플루오로페닐 설펜아미드(42.5 mg, 0.220 밀리몰), DMAP(53.6 mg, 0.439 밀리몰), 및 EDCI(87.8 mg, 0.458 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1 % AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 66.5 mg의 P383을 백색 고체(65%)로서 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.13

(s, 3H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.38 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 12.25 (br s, 1H) HPLC purity (88%), MS (ESI-) Calcd.: 556.4 m/z, Found: 555.1 m/z.

<1276>

<1277> 실시예 325. P385의 제조.

<1278> 화합물 I-200B(70.0 mg, 0.183 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 3-클로로페닐 설펜아미드(42.2 mg, 0.220 밀리몰), DMAP(53.6 mg, 0.439 밀리몰), 및 EDCI(87.8 mg, 0.458 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1% AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 72.2 mg의 P385를 백색 고체(71 %)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(90%)

<1279> 실시예 326. P386의 제조.

<1280> 7-(3,4-다이클로로-페녹시)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌(I-198C): 일반적인 과정 A-18에 따라서, 7-브로모-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌(727 mg, 3.19 밀리몰)을 무수 다이옥산(6.4 ml) 중의 3,4-다이클로로페놀(779 mg, 4.78 밀리몰), CuI(60.8 mg, 0.319 밀리몰), N,N-다이메틸글라이신 하이드로클로라이드(134 mg, 0.957 밀리몰), 및

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.07 g, 6.38 밀리몰)과 반응시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산의 용매 시스템 사용)로 정제하여 506 mg의 I-198C 를 황색 오일(34%)로서 수득하였다.<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

<1281> 3-[7-(3,4-다이클로로-페녹시)-5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일]-프로피온산(I-200C)의 합성: 일반적인 과정 A-19에 따라서, I-198C(450 mg, 1.45 밀리몰)를 메틸 아크릴레이트(2.61 ml, 29.0 밀리몰), 및 DBU(227 μl, 1.52 밀리몰)와 반응시켰다. 농축 후, 584 mg의 I-199C를 오렌지색 오일로서 단리시켰다. 조 I-199C(580 mg, 1.46 밀리몰)를 THF(6.80 ml), MeOH(3.40 ml) 및 50% 수성 NaOH(3.07 ml, 1.53 밀리몰)를 사용하여 비누화시켰다. 에테르 층의 부피를 감소시키고, 1 M 수성 HCl(35 ml)로 세척하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 60 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(40 ml), 염수(40 ml)로 세척하고 건조시켰다(MgSO<sub>4</sub>). 농축 후, 240 mg의 I-200C를 황색 오일(I-198C에서 I-200C로의 수율 43%)로서 단리시켰다.<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<1282> P386의 합성. 화합물 I-200C(65.0 mg, 0.170 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 2,4,5-트라이플루오로페닐 설펜아미드(43.1 mg, 0.204 밀리몰), DMAP(49.8 mg, 0.408 밀리몰), 및 EDCI(81.5 mg, 0.425 밀리몰)과 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1 % AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 80.6 mg의 P386을 녹색 고체(82%)로서 단리시켰다.<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(93%)

<1283> 실시예 327. P388의 제조.

<1284> 화합물 I-200C(75.0 mg, 0.196 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 4,5-다이클로로티오펜-2-설펜아미드(54.5 mg, 0.235 밀리몰), DMAP(57.4 mg, 0.470 밀리몰), 및 EDCI(93.9 mg, 0.490 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산, 1 % AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 93.0 mg의 P388을 녹색 고체(79%)로서 단리시켰다.<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) HPLC purity(93%).

<1285> 실시예 328. P387의 제조.

<1286> 화합물 I-200C(65.0 mg, 0.170 밀리몰)를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2 ml) 중의 3,4-다이플루오로페닐 설펜아미드(39.4 mg, 0.204 밀리몰), DMAP(49.8 mg, 0.408 밀리몰), 및 EDCI(81.5 mg, 0.425 밀리몰)와 반응시키되, P378의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산, 1% AcOH의 용매 시스템 사용)로 정제하였다. 농축 및 톨루엔 공비 혼합물(3 x 75 ml)의 처리 이후, 62.7 mg의 P387을 녹색 고체(66%)로서 단리시켰다.

### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.13

(s, 3H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 12.24 (br s, 1H). HPLC purity (95%), MS (ESI-) Calcd.: 556.4 m/z, Found: 556.9 m/z

<1287>

<1288> 실시예 329. P389의 제조.

<1289> 교반 막대가 장착된 8 ml 바이알에 I-36(250 mg, 0.576 밀리몰) 및 무수 THF(2.8 ml)를 실온에서 정치하였다. 얼음 욕을 사용하여 황색 용액을 0 °C로 냉각시키고 이어서 NaH(60%)(69.2 mg, 1.73 밀리몰)을 천천히 소량씩 가하였다. 용액이 황색에서 밝은 적색으로 변하였다. 혼합물을 실온으로 승온하고 이어서 0 °C로 다시 냉각시키고 이 때 2-(브로모메틸)벤조나이트릴(192 mg, 0.981 밀리몰)을 가하였다. 바이알의 내용물을 18시간 동안 반응시켰다. 반응물을 주의하여 물(1 ml) 및 1 M 수성 HCl(3 ml)로 퀀칭시키고 10분간 교반하였다. 물질을 분별 깔때기로 옮기고, 물(15 ml) 및 1 M 수성 HCl(15 ml)을 가하고 이어서 EtOAc(3 x 40 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 물(40 ml) 및 염수(40 ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 황색 고체를 생성시켰다. 조 물질을 빙냉 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml) 로 트리터레이션하고 고체를 석션 여과하여 모으고 이어서 추가의 빙냉 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 30

mL)로 세척하였다. 여과 후, 193 mg의 P389를 연한 황색 고체(61 %)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) HPLC purity(95%)

<1290> 실시예 330. P390의 제조.

<1291> 4, 5-다이클로로-티오펜-2-설폰산  
{(E)-3-[1-(3-시아노-벤질)-5시아노-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴로일}-아미드. 화합물 I-36(250 mg, 0.576 밀리몰)을 무수 THF(2.8 mL) 중의 NaH(60%)(69.2 mg, 1.73 밀리몰) 및 3-(브로모메틸)벤조나이트릴(192 mg, 0.981 밀리몰)을 이용하여 알킬화시키되, P389의 제조와 유사한 방식으로 하였다. 여과 후, 186 mg의 P390을 라임 녹색 고체(59%)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26

(s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H). HPLC purity (87%), MS (ESI-) Calcd.: 547.5 m/z, Found: 546.2 m/z.

<1292>

<1293> 실시예 331. P391의 제조.

<1294> 화합물 I-36(250 mg, 0.576 밀리몰)을 무수 THF(2.8 mL) 중의 NaH(60%)(69.2 mg, 1.73 밀리몰) 및 4-(브로모메틸)벤조나이트릴(192 mg, 0.981 밀리몰)로 알킬화 시키되, P389의 제조와 유사한 방식으로 하였다. 여과 후, 90.8 mg의 P391을 라임 녹색 고체(29%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) HPLC purity(95%)

<1295> 실시예 332. P396의 제조

<1296> THF(32 mL) 중의 P067(4.0 g, 6.75 밀리몰)의 용액에 물(1.6 mL), 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논(4.6 g, 20.3 밀리몰)을 한번에 가하고, 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 유기 용매를 제거하고, 에탄올(60 mL)을 가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 밤새 자연적으로 냉각하도록 하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 세척액이 무색이 될 때까지 에탄올로 여과하였다. 생성된 고체를 아세트나이트릴로 환류시켜 잔여 P067을 제거하고, 실온에서 밤새 냉각하였다. 생성된 고체를 환류 에탄올로 처리하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고 55°C에서 진공에서 밤새 건조시켜 1.72 g의 P396(42%)을 제조하였다. MS ESI<sup>-</sup> Calcd. 606.3 m/z Found: 605.1 m/z. H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

<1297> 실시예 333. P397의 제조

<1298> THF(66 mL) 중의 P396(1.3 g, 2.16 밀리몰)의 용액에 물(0.52 mL)을 가하고, 용액을 0-5°C로 냉각시켰다. 소듐 보로하이드라이드(409 mg, 10.8 밀리몰)를 분획을 나눠 5분에 걸쳐 가하고, 혼합물을 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(75 mL)로 희석하고, 수성 염화암모늄(2 x 80 mL)의 반-포화 용액, 물(2 x 40 mL), 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 용액을 진공에서 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc로 트리터레이션하고, 여과하고, 진공에서 건조시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 2회 트리터레이션하고, 진공에서 건조시켜 1.07 g(82%)의 P397을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>).

<1299> 실시예 334. P398의 제조

<1300> THF(15 mL) 중의 P396(300 mg, 0.495 밀리몰) 및 2-메틸-2-부텐(495 μL, 0.99 밀리몰)의 용액에 5분에 걸쳐 물(3.6 mL) 중의 아염소산나트륨(246 mg, 2.72 밀리몰) 및 제일인산나트륨(416 mg, 3.46 밀리몰)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(3.6 mL) 중의 아염소산나트륨(246 mg, 2.72 밀리몰) 및 제일인산나트륨(416 mg, 3.46 밀리몰)을 추가하고, 반응물을 실온에서 2시간 더 교반하였다. 층을 분리하고, 유기물을 1 N 수성 염산(15 mL), 물(2 x 15 mL), 및 염수(15 mL)로 세척하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축시키고, 생성된 고체를 다이클로로메탄으로 40°C에서 2시간 동안 처리하고, 실온으로 밤새 자연 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 다이클로로메탄으로 세척하고, 35°C에서 진공에서 건조시켜 151 mg의 P398(50%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(93%) ESI<sup>-</sup> Calcd. 622.3 m/z Found: 621.3 m/z

- <1301> 실시예 335. P402의 제조
- <1302> P402의 합성. 교반 막대를 장치한 8 ml 바이알에 화합물 I-196(100 mg, 0.243 밀리몰) 및 무수 DMF(500  $\mu$ l)를 실온에서 정치하였다. 황색 용액을 얼음 욕에서 0 °C로 냉각시키고 이어서 NaH(60%)(29.2 mg, 0.729 밀리몰)를 가하였다. 적색 혼합물을 실온으로 승온시키고 이어서 0 °C로 다시 냉각시키고, 이 때 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(48.7 mg, 0.292 밀리몰)을 가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고 17시간 동안 반응시켰다. 반응물을 물(2 ml) 및 1M HCl(4 ml)로 킁칭시켰다. 생성된 고체를 석션 여과로 모으고, 빙냉 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml)로 세척하고 고 진공 오븐에서 70°C에서 5시간 동안 건조시켰다. 건조 후, 14.3 mg의 P402를 황갈색 고체(11%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(74%)
- <1303> 실시예 336. P395의 제조
- <1304> 화합물 I-36(250 mg, 0.576 밀리몰)을 무수 DMF(2.8 ml) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(115 mg, 0.692 밀리몰) 및 NaH(60%)(138 mg, 3.46 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 233 mg의 P395를 황갈색 고체(72%)로서 단리시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.22 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H). HPLC purity (89%), MS (ESI-) Calcd.: 562.5 m/z, Found: 563.1 m/z
- <1305>
- <1306> 실시예 337. P399의 제조
- <1307> 화합물 I-197(100 mg, 0.254 밀리몰)을 무수 DMF(500  $\mu$ l) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(50.8 mg, 0.305 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.5 mg, 0.762 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 16.2 mg의 P399를 황갈색 고체(12%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(94%)
- <1308> 실시예 338. P400의 제조.
- <1309> 3-클로로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]벤젠설포나미드, I-201의 합성. I-201를 I-196의 제조 방법에 따라 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 3-클로로벤젠설포나미드(314 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 286 mg의 I-201을 황색 고체(53%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(98%).
- <1310> P400의 합성. 화합물 I-201(100 mg, 0.255 밀리몰)을 무수 DMF(500  $\mu$ l) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(51.0 mg, 0.306 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.7 mg, 0.765 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 83.0 mg의 P400을 황색 고체(62%)로서 단리시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.10 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H).  
LC/MS (95%), MS (ESI-) Calcd.: 522.0 m/z, Found: 521.5 m/z
- <1311>
- <1312> 실시예 339. P401의 제조.
- <1313> 3-플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]벤젠설포나미드, I-202의 합성. I-202를 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 3-플루오로벤젠설포나미드(287 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과

후, 212 mg의 I-202를 황색 고체(41 %)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(97%)

<1314> P401의 합성. 화합물 I-202(100 mg, 0.266 밀리몰)를 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(53.1 mg, 0.319 밀리몰) 및 NaH(60%)(32.0 mg, 0.798 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 74.9 mg의 P401을 황갈색 고체(55%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(97%)

<1315> 실시예 340. P413의 제조.

<1316> 2,4-다이플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-203의 합성. I-203을 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 2,4-다이플루오로벤젠설포나미드(317 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 297 mg의 I-203을 황색 고체(55%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(97%)

<1317> P413의 합성. 화합물 I-203(100 mg, 0.254 밀리몰)을 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(50.8 mg, 0.305 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.5 mg, 0.762 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 103 mg의 P413을 황갈색 고체(77%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(99%)

<1318> 실시예 341. P403의 제조.

<1319> 4-플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-204의 합성. I-204를 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 4-플루오로벤젠설포나미드(287 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 273 mg의 I-204를 황색 고체(53%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(96%)

<1320> P403의 합성. 화합물 I-204(100 mg, 0.266 밀리몰)를 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(53.1 mg, 0.319 밀리몰) 및 NaH(60%)(32.0 mg, 0.798 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 90.9 mg의 P403을 황갈색 고체(67%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(95%)

<1321> 실시예 342. P404의 제조.

<1322> 3,5-다이플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-205의 합성. I-205를 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 3,5-다이플루오로벤젠설포나미드(317 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 278 mg의 I-205를 황색 고체(51 %)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(98%)

<1323> P404의 합성. 화합물 I-205(100 mg, 0.254 밀리몰)를 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(50.8 mg, 0.305 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.5 mg, 0.762 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 90.2 mg의 P404를 황갈색 고체(68%)로서 단리시켰다.

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

DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H). LC/MS (95%), MS (ESI-)

Calcd.: 523.5 m/z, Found: 523.6 m/z.

<1324>

<1325> 실시예 343. P405의 제조.

<1326> 4-클로로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-206의 합성. I-206을 I-

196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 4-클로로벤젠설포나미드(314 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 213 mg의 I-206을 황색 고체(40%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(98%)

- <1327> P405의 합성. 화합물 I-206(100 mg, 0.255 밀리몰)을 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(51.0 mg, 0.306 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.7 mg, 0.765 밀리몰)를 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 110 mg의 P405를 황갈색 고체(83%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(96%)
- <1328> 실시예 344. P406의 제조.
- <1329> 3,4-다이클로로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-207. I-207을 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 3,4-다이클로로벤젠설포나미드(371 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 321 mg의 I-207을 황색 고체(55%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(99%)
- <1330> P406의 합성. 화합물 I-207(100 mg, 0.234 밀리몰)을 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(46.8 mg, 0.281 밀리몰) 및 NaH(60%)(28.0 mg, 0.702 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 95.1 mg의 P406을 황색 고체(73%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(95%)
- <1331> 실시예 345. P407의 제조.
- <1332> 2,5-다이플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-208의 합성. I-208을 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 2,5-다이플루오로벤젠설포나미드(317 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 284 mg의 I-208을 황색 고체(53%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(99%)
- <1333> P407의 합성. 화합물 I-208(100 mg, 0.254 밀리몰)을 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(50.8 mg, 0.305 밀리몰) 및 NaH(60%)(30.5 mg, 0.762 밀리몰)와 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 106 mg의 P407을 황색 고체(80%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(97%).
- <1334> 실시예 346. P408의 제조.
- <1335> 3,5-다이클로로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-209의 합성. I-209를 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 3,5-다이클로로벤젠설포나미드(371 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과 후, 215 mg의 I-209를 황색 고체(37%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(98%).
- <1336> P408의 합성. 화합물 I-209(100 mg, 0.234 밀리몰)를 무수 DMF(500 μl) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(46.8 mg, 0.281 밀리몰) 및 NaH(60%)(28.0 mg, 0.702 밀리몰)와 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 117 mg의 P408을 황갈색 고체(90%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(96%)
- <1337> 실시예 347. P409의 제조.
- <1338> 2-플루오로-N-[(E)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일)-아크릴로일]-벤젠설포나미드, I-210의 합성. I-210을 I-196의 제조 방법에 따라서 I-34(300 mg, 1.37 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 ml), 2-플루오로벤젠설포나미드(287 mg, 1.64 밀리몰), DMAP(200 mg, 1.64 밀리몰) 및 EDCI(314 mg, 1.64 밀리몰)를 사용하여 합성하였다. 여과

후, 275 mg의 I-210을 황색 고체(53%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(99%)

<1339> P409의 합성. 화합물 I-210(100 mg, 0.266 밀리몰)을 무수 DMF(500 μl)의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(53.1 mg, 0.319 밀리몰) 및 NaH(60%)(32.0 mg, 0.798 밀리몰)와 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 98.1 mg의 P409를 황갈색 고체(73%)로서 단리시켰다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LC/MS(98%).

<1340> 실시예 348. P395의 제조.

<1341> 화합물 I-36(250 mg, 0.576 밀리몰)을 무수 DMF(2.8 ml) 중의 2-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(115 mg, 0.692 밀리몰) 및 NaH(60%)(138 mg, 3.46 밀리몰)과 반응시키되, P402의 제조를 위해 기술된 과정과 유사하게 하였다. 건조 후, 233 mg의 P395를 황갈색 고체(72%)로서 단리시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.22 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 2.8, 10.8 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H). HPLC purity (89%), MS (ESI-) Calcd.: 562.5 m/z, Found: 563.1 m/z

<1342>

<1343> 수소화를 위한 일반적인 과정(A-21)

<1344> 에탄올 중의 화합물 I-131D의 용액에 10% Pd/C(0.1 g/g 화합물 1)를 가하였다. 생성된 혼합물을 가스 제거하고, 공기를 수소로 3회 대체하였다. 혼합물을 수소 하 주위 압력에서 5일간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 덩어리(cake)를 에탄올로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄을 사용), 이어서 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 EtOAc/헥산 구배를 사용)로 정제하여 화합물 I-211 및 I-212를 제조하였다. I-211: 3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-옥타하이드로-인돌-7-일]-프로피온산 메틸 에스터, MS ESI+ Calcd. 365.4 m/z Found: 366.0 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>). I-212: 3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-프로피온산 메틸 에스터. MS ESI+ Calcd. 363.4 m/z Found: 364 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>)

<1345> 메틸 에스터의 가수분해를 위한 일반적인 과정(A-22)

<1346> THF/MeOH(2:1) 중의 적합한 메틸 에스터의 용액에 수성 NaOH(3 당량)를 가하고, 반응물을 24-72시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하여 유기물을 제거하고, 물로 희석하고, 2 분획의 다이클로로메탄으로 세척하였다. 1 N HCl로 pH를 2-3(리트머스)로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 목적하는 화합물을 제조하였다.

<1347> 아실설포나미드 형성을 위한 일반적인 과정(A-23)

<1348> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 적합한 출발 산, 적합한 설포나미드(1.05 당량) 및 DMAP(2.4 당량)의 용액에 EDCI(2.5 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1-5일간 교반하였다. 반응물을 1N HCl(수성), 물, 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용출액으로서 다이클로로메탄 중의 메탄올 구배(0-5 %))를 사용 또는 다이클로로메탄/헥산으로의 트리테이션으로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다.

<1349> 실시예 349. P410의 제조.

<1350> 3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-옥타하이드로-인돌-7-일]-프로피온산 I-213. 일반적인 과정(A-22)에 따라서, 화합물 I-211을 I-213로 정량적인 수율로 전환시켰다. LC/MS(100%) APCI- Calcd. 351.4 m/z Found: 350.2 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>)

<1351> P410의 합성. 일반적인 과정 A-23에 따라서, 화합물 I-213을 2,4,5-트라이플루오로벤질설포나미드과 커플링시켜 P410을 46% 수율로 제조하였다. LC/MS(84%) ESI<sup>-</sup> Calcd. 544.5 m/z Found: 543.5 m/z. <sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>)

- <1352> 실시예 350. P411의 제조.
- <1353> 3-[1-(3,4-다이플루오로-벤질)-3a-메틸-2-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-인돌-7-일]-프로피온산, I-214의 합성
- <1354> 일반적인 과정(A-22)에 따라서, 화합물 I-212를 I-214로 61 % 수율로 전환시켰다. LC/MS(98%) ESI<sup>+</sup> Calcd. 349.4 m/z Found: 350.9 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1355> P411의 합성. 일반적인 과정 A-23에 따라서, 화합물 I-214를 2,4,5-트라이플루오로벤젠설포나미드와 커플링시켜 P411을 81 % 수율로 제조하였다. LC/MS(81 %) ESI<sup>-</sup> Calcd. 542.5 m/z Found: 542.3 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1356> 실시예 351 P415의 제조.
- <1357> 일반적인 과정 A-23에 따라서, 화합물 I-213을 4,5-다이클로로티오펜-2-설포나미드와 커플링시켜 P415를 70% 수율로 제조하였다. LC/MS(93%) ESI<sup>-</sup> Calcd. 563.5 m/z Found: 563.4 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1358> 실시예 352 P414의 제조.
- <1359> 일반적인 과정 A-21에 따라서, P306을 수소화 조건으로 처리하여 P414를 40% 수율로 제조하였다. LC/MS(98.9%) ESI<sup>-</sup> Calcd. 537.5 m/z Found: 537.5 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1360> 실시예 353. P412의 제조.
- <1361> 3-[1-메틸-4-(나프탈렌-2-일옥시)-1H-인돌-3-일]-프로피온산, I-215의 합성. 일반적인 과정 A-21에 따라서, I-137A를 수소화 조건으로 처리하여 I-215를 40% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1362> P412의 합성. 일반적인 과정 A-23에 따라서, 화합물 I-215를 2,4,5-트라이플루오로벤젠설포나미드와 커플링시켜 P412를 46% 수율로 제조하였다. LC/MS(90%) ESI<sup>-</sup> Calcd. 538.4 m/z Found: 537.8 m/z <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1363> 실시예 354. P362의 제조
- <1364> 일반적인 과정 A-23에 따라서, 화합물 I-215를 3,4-다이플루오로벤젠설포나미드와 커플링시켜 P362를 54% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), MS(ESI<sup>-</sup>): 519.6(M-1), RP-HPLC: 94 %
- <1365> 실시예 355. P257의 제조.
- <1366> 4-요오도-1-메틸-1H-인다졸-3-일아민, I-216의 합성. 자성 교반 막대를 장치한 330 ml 압력 용기에 2-플루오로-6-요오도벤조나이트릴(4.5 g, 18.2 밀리몰), N,N-다이메틸아세트아미드(45 ml), 및 메틸하이드라진(1.2 ml 23.7 밀리몰)을 가하였다. 용기를 N<sub>2</sub> 가스로 플러싱(flush)하고 실링하고 87°C에서 밤새 가열하고 120°C에서 5시간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(300 ml)로 희석하고, 물로 세척하였다. 수층을 추출하고 합친 EtOAc 추출물을 물(3 x 150 ml), 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 갈색 고체를 제조하였다. 고체를 EtOAc/헥산(1:1, 10 ml)으로 트리터레이션하고, 여과하고, EtOAc/헥산(1:1)으로 세척하고 건조시켜 4.04 g(81 %)의 I-216을 베이지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1367> 나프탈렌-2-카복실산(4-요오도-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-아미드, I-217의 합성. 무수 THF(7 ml) 중에 용해시킨 I-216(470 mg, 1.71 밀리몰)에 트라이에틸아민(477 μl, 346 mg, 3.42 밀리몰)을 가하고 교반중인 반응 혼합물을 0°C로 질소 분위기 하에서 냉각시켰다. 이 교반중의 용액에 2-나프토일 클로라이드(326 mg, 1.71 밀리몰)를 하나의 분획으로 가하고 반응 혼합물을 실온으로 승온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 THF 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 고체를 에탄올(15 ml)과 교반하고, 여과하고, 생성된 고체를 에탄올로 세척하고 건조시켜 476 mg(65%)의 I-217을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1368> (E)-3-{1-메틸-3-[(나프탈렌-2-카보닐)-아미노]-1H-인다졸-4-일}아크릴산메틸 에스터, I-218의 합성. 자성 교반 막대를 장치한 압력 튜브에 I-217(200 mg, 0.468 밀리몰), 트라이에틸아민(10 ml), 팔라듐(II) 아세테이트

(10.5 mg, 0.047 밀리몰) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(43 mg, 0.14 밀리몰)을 가하였다. 용액에 N<sub>2</sub> 가스를 30분간 버블링시켜 가스 제거하였다. 메틸 아크릴레이트(956 mg, 1 ml, 36 밀리몰)를 가하고, 용액을 추가로 5분간 가스 제거하고 이어서 튜브를 실링하고, 75°C에서 30분간 가열하고 이어서 100°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 무수 DMF(20 ml) 및 추가의 팔라듐(II) 아세테이트(11 mg, 0.049 밀리몰)를 가하였다. 용액을 다시 가스 제거하고, 실링하고 오일 욕에서 105°C에서 6 시간 동안 가열하고 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고 합친 유기 추출물을 물(3x), 염수로 세척하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 용액을 여과하고 농축하여 210 mg의 I-218를 제조하고, 다음 단계에서 사용하기에 충분한 순도로 판단되었다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<1369> (E)-3-{1-메틸-3-[(나프탈렌-2-카보닐)-아미노]-1H-인다졸-4-일}아크릴산, I-219의 합성. 자성 교반 막대를 장치한 25 ml 일구 둥근 바닥 플라스크에 I-218(210 mg, 0.468 밀리몰), 메탄올 및 THf(각 5 ml)를 가하였다. 이 교반중인 용액에 2M 수성 NaOH(0.85 ml, 1.70 밀리몰)를 가하였다. 2시간 후 추가 분량의 2M 수성 NaOH(0.54 ml, 1.08 밀리몰)를 가하고 반응 혼합물을 40°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 1M 수성 HCl로 산성화시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 용매의 증발에 의한 잔사를 칼럼 크로마토그래피(2:2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/헥산, 이어서 6:6:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF/메탄올)로 정제하여 95 mg의 I-219를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<1370> P257의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-219를 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산 아마이드와 반응시켜 화합물 P257을 제조하였다.

### 1H

**NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.06 (s, 3H), 6.61 (d, J = 20.0), 7.47 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.74 (s, 1H) LC/MS (96%) ESI + Calcd: 585.49 Found: 585.4 m/z**

<1371>

<1372> 실시예 356. P246의 제조

<1373>

1,3-비스-트라이메틸실라닐옥시-2-(1-트라이메틸실라닐옥시-비닐)-벤젠, I-220의 합성.

<1374>

THF 중의 1M LiHMDS(52 ml, 51.8 밀리몰, 3.15 당량) 용액을 THF(100 ml) 중의 2,6-다이하이드로아세트페논(2.5 g, 16.4 밀리몰, 1 당량)의 용액에 서서히 가하고 반응 혼합물을 15분간 실온에서 교반하였다. 클로로트라이메틸실란(7.3 ml, 57.4 밀리몰, 3.5 당량)을 한번에 가하고(발열성) 반응 혼합물을 5분간 교반하였다. 반응 혼합물을 약 11 g까지 농축시켰다. 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)를 가하고, 침전물을 여과해내고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고 모액을 농축하여 I-220(6.04 g, 100%)을 갈색 액체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1375>

4-하이드록시-벤조퓨란-3-온, I-221의 합성. 아세트나이트릴(22 ml) 중의 N-브로모숙신이미드(3.2 g, 18.02 밀리몰, 1.1 당량)를 아세트나이트릴(72 ml) 중의 I-220(6.04 g, 16.4 밀리몰, 1 당량)의 용액에 서서히 가하고 반응 혼합물을 20분간 교반하였다. 조 혼합물을 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)로 희석하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(30 ml) 용액, 1 N 수성 NaOH(20 ml x 2), 물(50 ml), 염수(50 ml)로 순서대로 세척하고, 농축하였다. MeOH(34 ml) 및 물(12 ml)을 가하였다. 진한 HCl(2 ml)을 천천히 가하고, 용액을 15분간 교반하고, 이어서 물(50 ml)을 가하고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 물(50 ml)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3 x 15 ml)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 황색 고체(3.21 g)를 제조하였다. 아세톤(80 ml)을 가하고, 이어서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.8 g)을 실온에서 가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고 농축하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 이어서 10% HCl를 가하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 조 I-221(2.0 g, 84% 조 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. MTBE(6 ml)를 가하고, 현탁액을 0°C로 냉각하고 여과해내어 순수한 I-221(1.24 g, 50%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. MS(AP<sup>+</sup>: 151(M+1)). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1376> 3-(나프탈렌-2-일설파닐)-벤조퓨란-4-올, I-222의 합성. HCl(에테르 중의 2.0 M, 3.75 ml, 5 당량) 용액을 EtOH(3.75 ml) 중의 I-221(225 mg, 1.5 밀리몰, 1 당량) 및 2-나프탈렌티올(240 mg, 1.5 밀리몰, 1 당량)의 40 °C로 예열한 용액에 가하고 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc에 용해하고, 용액을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 470 mg을 황색 고체로서 수득하였다. 고체를 헥산(4 ml)으로 실온에서 트리테레이션하고, 이어서 헥산(2 ml)으로 환류하고 여과하여 I-222(291 mg, 66%)를 황색 고체로서 수득하였다.

<1377> [3-(나프탈렌-2-일설파닐)-벤조퓨란-4-일옥시]-아세트산 메틸 에스터, I-123. 아세톤(1 ml) 중의 메틸 브로모아세테이트(156 mg, 1.02 밀리몰, 1.2 당량)의 용액에 아세톤(2 ml) 중의 I-222(249 mg, 0.85 밀리몰, 1 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(176 mg, 1.275 밀리몰, 1.5 당량)의 현탁액을 가하였다. 반응 혼합물을 20 ml 바이알 내에 실링하고 70° - 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 물(8 ml), 이어서 EtOAc(4 ml)를 가하고, 혼합물을 10% HCl로 pH 5까지 산성화시켰다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 I-223(310 mg, 100%)을 적색 오일로서 제조하고 이를 정치하여 결정화시켰다. MS(ESI<sup>+</sup>): 366(M+1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1378> [3-(나프탈렌-2-일설파닐)-벤조퓨란-4-일옥시]-아세트산, I-224의 합성. 2N 수성 NaOH(1.05 ml, 2.09 밀리몰, 2.5 당량)의 용액을 THF-MeOH(1:1, 5 ml) 중의 I-223(305 mg, 0.834 밀리몰, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 물, 이어서 EtOAc를 가하였다. 혼합물을 10% HCl로 산성화시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 I-224(293 mg, 100%)를 오일로서 수득하였다. MS(ESI<sup>-</sup>): 349(M1). <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)은 구조를 입증하였다.

<1379> P246의 합성. 0.5 ml 다이클로로메탄 중의 I-224(22 mg, 0.063 밀리몰, 1 당량)에 DMAP(15 mg, 0.126 밀리몰, 2 당량), 4,5-다이클로로-2-티오펜술폰아미드(31 mg, 0.132 밀리몰, 2.1 당량), 및 EDCI(24 mg, 0.126 밀리몰, 2 당량)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 10% HCl, 이어서 물로 퀴칭시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시키고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex, 3:7 이어서 1:1)하여 P246(13 mg, 37%)을 노란 빛을 띤 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI<sup>-</sup>563(M-1))(92%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.53 (s, 2H), 6.55

(m, 1H), 7.33 (bs, 2H), 7.35 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (bd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.85 (bs, 1H), 10.10 (s, 1H). LC-MS (99%): ESI Calcd. 563 m/z Found: 563

<1380>

<1381> 실시예 357. P256의 제조.

<1382> 물(0.7 ml) 중의 옥손(131 mg, 0.21 밀리몰, 3 당량)의 용액을 다이옥산/MeOH(1:1, 2 ml) 중의 P246(40 mg, 0.071 밀리몰, 1 당량)의 교반중인 용액에 실온에서 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(5 ml)을 가하고, 침전물을 여과하고, 물(2 x 1.5 ml) 및 에탄올(2 ml)로 세척하고, 건조시켜 P256(32 mg, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(98%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 579 m/z Found: 579.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

4.48 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 4H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)

<1383>

<1384> 실시예 358. P254의 제조.

<1385> P254의 합성. 과아세트산(0.45 ml, 32%, 2.13 밀리몰)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml) 중의 P246(40 mg, 0.071 밀리몰, 1 당

량)의 교반중인 용액에 실온에서 서서히 가하였다. 반응물을 실온에서 3일간 교반하였다. 반응물을 물/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(각각 4 ml)의 첨가로 키팅시켰다. 유기층을 분리하고 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜 P254(32 mg, 76%)를 오일로서 제조하고, 이를 백색 고체로 결정화시켰다. LC-MS(92%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 595 m/z Found: 595.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.67 (s, 2H), 6.94 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 3H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H).

<1386>

실시예 359. P317의 제조

<1387>

I-205(78 mg, 0.15 밀리몰)를 P402의 제조를 위해 기술한 과정과 유사하게 무수 DMF(2 ml) 중의 3,4-다이플루오로벤질 브로마이드(37 mg, 0.18 밀리몰) 및 NaH(60%)(13 mg, 0.33 밀리몰)와 반응시켰다. 건조 후, 57 mg의 P317을 황색 고체(73%)로서 단리시켰다.

<1388>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.29 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.11 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (bs, 1H). LC-MS (95%): ESI<sup>-</sup> Calcd. 520.5 m/z Found: 520.5.

<1389>

실시예 360. P321의 제조

<1390>

화합물 I-36(70 mg, 0.16 밀리몰)을 P068의 제조와 유사한 방법으로 무수 DMF(2.8 ml) 중의 NaH(60%)(8.5 mg, 0.36 밀리몰) 및 3,4-다이플루오로벤질 브로마이드(50 mg, 0.24 밀리몰)를 사용하여 알킬화시켰다. 여과 및 칼럼 크로마토그래피 후, 50 mg의 P321을 황색 고체(55%)로서 단리시켰다.

<1391>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.51 (s, 2H), 6.26 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 12, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), LC/MS (92%) (ESI<sup>-</sup>) Calcd. 558 m/z Found 557 m/z

<1392>

실시예 361. P258의 제조.

<1393>

4-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2,3-다이온, I-225의 합성. 4-메톡시아이사틴(Hewawasam, P. and Meanwell, N. A. Tet. Lett. 1994, 35, 7303-7306의 과정에 따라 제조됨, 1.5 g, 8.47 밀리몰)을 아세톤(30 ml)에 용해시키고 탄산칼륨(2.9 g, 21.2 밀리몰) 및 요오도메탄(1.3 ml, 3.0 g, 21.2 밀리몰)을 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 아세톤으로 행구어 1.5 g의 잔사를 제조하였다. 잔사를 에탄올(13 ml) 및 33% 수성 KOH(5 ml) 중에서 70°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 이어서 묽은 수성 HCl로 산성화시켰다. 생성된 적색 고체를 여과하고 건조시켜 0.8 g의 I-225를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<1394>

4-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2,3-다이온, I-226의 합성. 화합물 I-225(0.446 g, 0.0023몰)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)에 용해시키고, 0 °C로 질소 하 냉각시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1M BBr<sub>3</sub>의 용액(9.2 ml, 0.0092 몰)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후에 농축시키고, THF/EtOAc(2:1)에 넣고, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 I-226(0.300 g)을 제조하였다. MS(ESI<sup>-</sup>) = 176.3(M-1). LC/MS(ESI<sup>-</sup>) 91.3%. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<1395>

(1-메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일옥시)-아세트산 메틸 에스터, I-227의 합성. I-226(0.300 g, 0.0017 몰)을 EtCOMe(10 ml)에 용해시켰다. 탄산 칼륨(0.2573 g, 0.00186 몰) 및 메틸 브로모 아세테이트

<1396>

(0.21 ml, 0.0022 몰)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3일간 교반하고 이어서 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 I-227(0.300 g)을 제조하였다. MS(ESI+) = 250.2(M+ 1). LC/MS(ESI+) 92.8%.

<1397> (1-메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일옥시)-아세트산, I-228의 합성.

<1398> I-227(0.300 g, 0.0012 몰)을 THF(10 ml)에 용해시켰다. 수성 1M LiOH 용액(2.4 ml, 0.0024 몰)을 가하고 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 농축 후, 잔사를 2M 수성 HCl, 이어서 물로 트리터레이션하고, 건조시켜 I-228(0.280 g)을 제조하였다. MS(ESI+) = 236.2(M+1). LC/MS(ESI+) 86.4%. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<1399> 4,5-다이클로로-티오펜-2-설폰산[2-(1-메틸-2,3-다이옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-4-일옥시)-아세틸]-아미드, I-229의 합성. I-228(0.280 g, 0.0012 몰)을 THF(2 ml)에 용해시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ml), EDCI(0.4601 g, 0.0024 몰), DMAP(0.2928 g, 0.0024 몰), 및 2,3-다이클로로티오펜-5-설폰아미드(0.3062 g, 0.00132 몰)의 첨가 후, 혼합물을 이틀간 실온에서 교반하고, 농축시키고, THF/EtOAc(2:1)에 용해시키고, 2M 수성 HCl로 분류하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 에테르/EtOAc(2:1)로 트리터레이션하여 I-229(0.140 g)를 제조하였다. MS(ESI) = 447.2(M-1). <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

<1400> P258의 합성. I-229(0.100 g, 0.223 밀리몰)를 메탄올(2 ml)에 용해시켰다. 3,4-다이클로로아닐린(0.043 g, 0.267 밀리몰), 이어서 p-톨루엔설폰산 하이드레이트(0.002 g, 0.010 밀리몰)를 가하였다. 생성된 혼합물을 밀폐 바이알 내에서 80°C에서 밤새 교반하고, 그 후에 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 아세트산(1 ml)에 재용해시키고 소듐 시아노보로하이드라이드(0.100 g, 1.591 밀리몰)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 그 후에 농축시키고, 물로 세척하고, 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5% - 20% 구배)하여 P258(9 mg)을 제조하였다.

1H

NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.07 (s, 3H), 3.50 – 3.70 (m, 1H), 4.05 – 4.40 (m, 2H), 4.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (s, 1H). LC/MS (90.2%) ESI+ Calcd. M = 595.3 Found: 596.1 m/z

<1401>

<1402> 실시예 362. P249의 제조

<1403> 방법 A-15를 이용하고 아닐린 대신, 2-나프틸설폰아미드를 사용하는 것에 의해 I-186을 P249로 70% 전환시켰다:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.15 (s, 3H), 6.81 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.13 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H)

<1404>

<1405> 실시예 363. P251의 제조

<1406> 방법 A-16을 이용하고, 아닐린 대신, 2-나프틸설폰아미드를 사용하는 것에 의해 I-186을 P242로 80% 수율로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.09 (s, 3H), 6.66 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

<1407>

<1408> 실시예 364. P323의 제조.

- <1409> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산 메틸 에스터, I-230의 합성. 무수 DMF(2 ml) 중의 I-191(320 mg, 0.826 밀리몰)에 팔라듐(II) 아세테이트(4.6 mg, 0.0206 밀리몰), 트라이-*o*-톨릴포스핀(25.2 mg, 0.0824 밀리몰), 및 트리아에틸아민(0.574 ml, 4.12 밀리몰)을 가하였다. 용액에 20분간 N<sub>2</sub> 가스 버블링하여 혼합물을 가스 제거하였다. 메틸 아크릴레이트(370  $\mu$ l, 4.12 밀리몰)를 가하고, 용액을 추가 5분간 가스 제거하고, 바이알 캡을 닫고 오일 욕에서 100°C에서 정치하였다. 40시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc 및 물(각각 4 ml)로 희석하고 추출하였다. 수층을 추출하고(2 x 4 ml), 합친 유기 추출물을 물(3 x 10 ml)로 세척하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 용액을 여과하고 농축하여 다음 단계에서 사용하기에 충분한 순도의 337 mg의 I-230을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <1410> (E)-3-[1-(2,4-다이클로로-벤질)-5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-7-일]-아크릴산, I-231의 합성. 교반 막대를 장치한 18 ml 바이알에 에스터 I-XXX(337 mg, 0.859 밀리몰), THF(4 ml), MeOH(2 ml) 및 15% 수성 NaOH(1.28 ml, 4.81 밀리몰)를 실온에서 정치하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, Et<sub>2</sub>O(3 x 20 ml)로 세척하고, 1M HCl로 pH 1까지 산성화시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 35 ml)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 259 mg의 산 I-XXX를 라임 녹색 고체(80%)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- <1411> P323의 합성. 교반 막대를 장치한 8 ml 바이알에 I-231(41 mg, 0.108 밀리몰), 2,4,5-트라이플루오로벤젠설포아미드(23.2 mg, 0.110 밀리몰), DMAP(31.6 mg, 0.259 밀리몰), 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 ml), 및 EDCI(51.8 mg, 0.270 밀리몰)를 실온에서 정치하였다. 바이알을 캡으로 실링하고 22시간 동안 실온에서 반응시켰다. 바이알의 내용물을 1M HCl(5 ml), 물(3 x 5 ml) 이어서 염수(5 ml)로 세척하였다. 유기 분획을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 농축하여 P323을 라임 녹색 고체로서 수득하였다. 이 조 물질을 끓는 Et<sub>2</sub>O(1 ml)에 용해시키고 이어서 헥산(1 ml)을 가하였다. 생성된 고체를 석션 여과하여 모아 23.9 mg의 P323을 라임 녹색 고체(39%)로서 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.29 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H). LC/MS (96%) MS (ESI-) Calcd.: 570.4 m/z, Found: 569.4 m/z
- <1412>
- <1413> 실시예 365. P371의 제조.
- <1414> 4-(3-메톡시페녹시)-1-메틸-1H-인돌, I-134L의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 3-메톡시-페놀과 반응시켜 화합물 I-134L을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1415> 4-(3-메톡시페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르보알데하이드, I-135L의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134L을 포름알데하이드 I-135L로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1416> (E)-3-[4-(3-메톡시페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136L의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135L을 아크릴산 에틸 에스터 I-136L로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1417> (E)-3-[4-(3-메톡시페녹시)-1-메틸-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137L의 합성. 일반적인 과정 A-7에 따라서, I-136L을 아크릴산 I-137L으로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1418> P371의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137L을 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설포아미드와 반응시켜 화합물 P371을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1419> 실시예 366. P372의 제조.
- <1420> P372의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137L을 2,3,4,5,6-펜타플루오로-벤젠설포아미드와 반응

시켜 화합물 P372을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.

- <1421> 실시예 367. P376의 제조.
- <1422> 6-(1-메틸-1H-인돌-4-일옥시)-퀴놀린, I-134M의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 6-하이드록시퀴놀린과 반응시켜 화합물 I-134M을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1423> I-메틸-4-(퀴놀린-6-일옥시)-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135M:
- <1424> 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134M을 포름알데하이드 I-135M으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1425> (E)-3-[1-메틸-4-(퀴놀린-6-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136M. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135M을 아크릴산 에틸 에스터 I-136M으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1426> (E)-3-[1-메틸-4-(퀴놀린-6-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137M의 합성. 일반적인 과정 A-7에 따라서, I-136M을 아크릴산 I-137M으로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1427> P376의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137M을 3,4-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P376을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1428> 실시예 367. P377의 제조.
- <1429> P377의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137M을 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P377을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1430> 실시예 368. P393의 제조.
- <1431> 2-(1-메틸-1H-인돌-4-일옥시)-퀴놀살린, I-134N의 합성: 일반적인 과정 A-12에 따라서, I-133을 6-하이드록시퀴놀린과 반응시켜 화합물 I-134N을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1432> I-메틸-4-(퀴놀살린-2-일옥시)-1H-인돌-3-카브알데하이드, I-135N의 합성: 일반적인 과정 A-13에 따라서, I-134N을 포름알데하이드 I-135N으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1433> (E)-3-[1-메틸-4-(퀴놀살린-2-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산 에틸 에스터, I-136N의 합성. 일반적인 과정 A-14에 따라서, I-135N을 아크릴산 에틸 에스터 I-136N으로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1434> (E)-3-[1-메틸-4-(퀴놀살린-2-일옥시)-1H-인돌-3-일]-아크릴산, I-137N의 합성. 일반적인 과정 A-7에 따라서, I-136N을 아크릴산 I-137N으로 가수분해시켰다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1435> P393의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137N을 3,4-다이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P393을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1436> 실시예 369. P394의 제조.
- <1437> P372의 합성. 일반적인 과정 A-8에 따라서, 아크릴산 I-137N을 2,4,5-트라이플루오로-벤젠설포나미드와 반응시켜 화합물 P394를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR과 일치하였다.
- <1438> 실시예 371. P349의 제조.
- <1439> a,a-다이-<sup>2</sup>[H]-2,4-다이클로로벤질 알코올, I-238의 합성. 에테르(20 ml) 중의 메틸 2,4-다이클로로벤조에이트 (2.0 g, 9.75 밀리몰)의 용액에 LiAlD<sub>4</sub>(0.41 g, 9.75 밀리몰)를 0 °C에서 N<sub>2</sub> 하에서 가하였다. 0 °C에서 1시간 동안 교반 후, 반응물을 물-NaOH(15% 수성)-물(1:1:3)로 퀴칭시켰다. 생성된 고체를 여과해내고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-238(1.2g, 69%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)
- <1440> a,a-다이-[2H]-2,4-다이클로로벤질 브로마이드, I-239의 합성. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) 중의 I-238(0.6 g, 3.35 밀리몰)

및 트라이페닐포스핀(0.97 g, 3.69 밀리몰)의 용액에 N-브로모숙신이미드(0.66 g, 3.69 밀리몰)를 0 °C에서 N<sub>2</sub> 하에서 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 10분간, 그리고 실온에서 30분간 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 헥산 중의 10% 에테르로 트리터레이션하고, 실리카겔 패드를 통과시켜 여과하여 I-239(0.62g, 77%)를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)

- <1441> I-240의 합성. 물(143 ml) 중의 클로랄 하이드라이드(11.3 g, 68.4 밀리몰)의 용액에 37% HCl(1.2 ml, 57.9 밀리몰) 및 물(54 ml)의 혼합물 중의 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(15.7 g, 0.486몰), 2-브로모-4-플루오로아닐린(10.0 g, 52.6 밀리몰)을 강하게 교반하면서 가하였다. 첨가를 완료한 후, 생성된 반응 혼합물을 10분간 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 모으고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고 진공에서 건조시켜 조 아이소나이트로소아세트아닐라이드를 제조하였다. 이 생성물을 신속하게 교반중인 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(178 ml)에 일정량씩 가하되 반응 온도가 50 내지 70 °C 사이를 유지하는 속도로 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 20분간 가열하고 실온으로 냉각하였다. 냉각된 혼합물을 으깬 얼음(약 3200 g)에 부었다. 혼합물을 1시간 동안 방치하였다. 생성된 고체를 여과해내고, 수층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축한 후, 잔사를 헥산 중의 20% 에테르로 추출하여 I-240(2 g, 17%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); MS(APCI<sup>-</sup>): 243(M-1).
- <1442> I-241의 합성. 무수 에테르(4 ml) 중의 Mg(0.44 g-원자)의 혼합물에 무수 에테르(100 ml) 중의 CD<sub>3</sub>I를 실온에서 3시간에 걸쳐 가하였다. 이어서 반응 혼합물을 30분간 더 교반하였다.
- <1443> 무수 THF(85 ml) 중의 I-240(1.65 g, 6.76 밀리몰)의 용액에 상기 제조된 CD<sub>3</sub>MgI를 -78°C에서 30분에 걸쳐 가하고 1시간 동안 교반하였다. -10°C로 승온한후, 반응물을 물로 퀴칭시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-241(1.5g, 84%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); MS(APCI<sup>-</sup>): 262(M-1).
- <1444> I-242의 합성. THF(60 ml) 중의 I-241(1.2 g, 4.61 밀리몰)의 용액에 BH<sub>3</sub>(THF 중 1 M, 11 ml, 11 밀리몰)를 0 °C에서 가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N 수성 HCl의 첨가로 퀴칭시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-242(1g, 95%)를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1445> I-243의 합성. 트라이에틸아민(6 ml) 중의 I-242(1.0 g, 4.33 밀리몰) 및 메틸 아크릴레이트(0.75 g, 8.66 밀리몰), DMF(20 ml) 중의 팔라듐(II) 아세테이트(97 mg, 0.43 밀리몰) 및 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.26 g, 0.866 밀리몰)의 혼합물을 100°C 에서 4시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70 ml)로 희석하고, 물(3 x 40 ml), 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-243(0.9g, 90%)을 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>); MS(APCI<sup>-</sup>): 235(M-1).
- <1446> I-244의 합성. THF(5 ml) 및 메탄올(5 ml) 중의 I-243(1.0 g, 4.23 밀리몰)의 용액에 1N 수성 NaOH(0.51 g, 12.7 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 2N 수성 HCl의 첨가로 pH를 산성화시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40 ml)로 추출하였다. 합친 유기상을 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, I-244(0.9 g, 96%)를 제조하였다. <sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)
- <1447> I-245의 합성. 다이클로로메탄(20 ml) 중의 I-244(0.9 g, 4.1 밀리몰), 3,4-다이클로로-2-티오펜설폰아미드(1.0 g, 4.45 밀리몰), 4-다이메틸아미노피리딘(0.99 g, 8.1 밀리몰) 및 EDCI(1.55 g, 8.1 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 묽은 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I-245(1.6 g, 88%)를 제조하였다.
- <1448> P349의 합성. DMF(30 ml) 중의 I-245(0.8 g, 1.83 밀리몰)의 용액에 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 97 mg, 4.03 밀리몰)를 0 °C에서 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, I-239(0.43 g, 2.2 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 ml)로 희석하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 제거 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여

P349(0.34g, 34%)를 제조하였다.

$^1\text{H}$  &  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-

$d_6$ ); HPLC: 99 % pure. Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 46.64; H, 2.55; N, 4.73; Cl, 23.94; S, 10.83. Found: C, 46.31; H, 2.63; N, 4.70; Cl, 23.78; S, 10.72

<1449>