



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년05월13일  
(11) 등록번호 10-1033798  
(24) 등록일자 2011년05월02일

(51) Int. Cl.  
C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2010-7003845(분할)  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년11월08일  
심사청구일자 2010년03월18일  
(85) 번역문제출일자 2010년02월22일  
(65) 공개번호 10-2010-0027248  
(43) 공개일자 2010년03월10일  
(62) 원출원 특허 10-2004-7007838  
원출원일자(국제출원일자) 2002년11월08일  
심사청구일자 2007년11월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/012500  
(87) 국제공개번호 WO 2003/044014  
국제공개일자 2003년05월30일  
(30) 우선권주장  
01127809.0 2001년11월22일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02001064639 A2  
전체 청구항 수 : 총 3 항

(73) 특허권자  
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하  
독일 데-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트  
라쎈 50  
(72) 발명자  
나차레 마룩  
독일 65510 이드슈타인 펠릭스-란슈타인-슈트라쎈  
4베  
에쓰리히 멜라니  
독일 65931 프랑크푸르트 암 마인 베호텐발트-슈  
트라쎈 16  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
이병호, 장훈

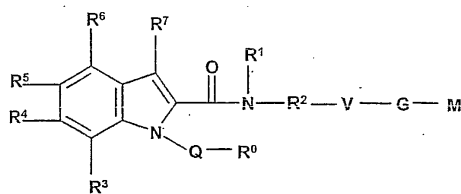
심사관 : 박종일

(54) 인자 X A 억제제로서의 인돌-2-카복사아미드

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

$R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , Q, V, G 및 M은 청구의 범위에서 정의된 바와 같다.

화학식 1의 화합물은 유용한 약리학적 활성 화합물이다. 이들은 강한 항혈전 효과를 나타내며, 예를 들면, 혈전 색전증 또는 재발협착증과 같은 심장혈관계 질환의 치료 및 예방에 적합하다. 이들은 혈액 응고 효소 인자 Xa(FXa) 및/또는 인자 VIIa(FVIIa)의 가역적 억제제이며, 일반적으로 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 바람직하지 않은 활성이 존재하는 상태에 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 필요한 치료 또는 예방에 적용될 수 있다. 더욱이, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 제조방법, 특히 약제 중의 활성 성분으로서의 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

(72) 발명자

**빌 다퍼트 빌리암**

독일 65830 크리프텔 키르히슈트라쎄 21

**맛터 한스**

독일 63505 랑겐젤볼트 펠트베르크링 37

**릿터 쿠르트**

독일 60486 프랑크푸르트 암 마인 함부르거 알레  
50

**베너 볼크마르**

독일 97657 잔트베르크 린덴슈트라쎄 1

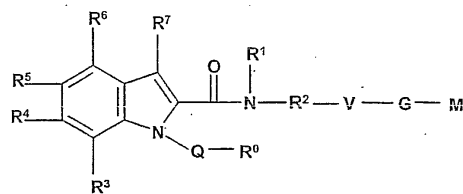
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

모든 입체이성체 형태 또는 이들이 혼합물 형태인 화학식 1의 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

$R^8$ 은 티에닐, 티아디아졸릴, 이소옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된 모노사이클릭 5원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 잔기에 의해 치환되며, 당해 잔기는 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다]이고,

$R^8$ 은 F, Cl, Br,  $-O-CH_3$ ,  $-C(O)-NH_2$  또는  $-O-CF_3$ 이고,

Q는 직접 결합,  $-C(O)-$ ,  $-SO_2-$ , 메틸렌 또는 에틸렌이고,

$R^1$ 은 수소원자이고,

$R^2$ 는 직접 결합 또는 메틸렌이거나,

$R^1-N-R^2-V$ 는 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 5원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

V는 1) 이소퀴놀린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 피페리딘, 아제티딘, 테트라하이드로피란, 피페라진 및 이소옥사졸을 함유하는 그룹으로부터 선택된 잔기[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다] 또는

2) 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다]이고,

$R^{14}$ 는 할로겐원자, 메틸, 에틸 또는  $-NH_2$ 이고,

G는 직접 결합,  $-(CH_2)_m-$  또는  $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고,

m은 0 내지 2의 정수이고,

$R^{10}$ 은 수소원자 또는  $-(C_1-C_4)-$ 알킬이고,

M은 수소원자,  $(C_2-C_4)-$ 알킬, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐 또는  $(C_3-C_6)-$ 사이클로알킬[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 상기 정의된 바와 같은  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다]이고,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

- a) 수소원자,
- b) 할로겐원자,

c)  $-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

d) 페닐,

e)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

f)  $-C(O)-O-R^{11}$ ,

g)  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,

h)  $-NR^{11}R^{12}$ ,

i)  $-CN$ ,

j)  $-NO_2$ ,

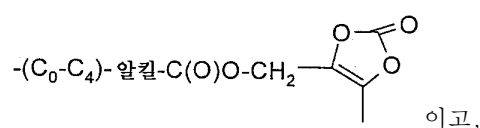
k)  $-SO_2-R^{11}$ ,

l)  $-NH-C(O)-R^{11}$ ,

m)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)O-R^{17}$ , 또는

n) 화학식 Va의 잔기

화학식 Va



$R^{13}$ 은 할로젠원자 또는  $-OH$ 이고,

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ , 및  $R^{16}$ 은 서로 독립적으로 수소원자 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬이고,

$R^{17}$ 은  $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

5-벤질옥시-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

5-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-6-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,6-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,6-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-6-하이드록시-5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,6-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 4-벤질옥시-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 7-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 6-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-에틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 5-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,7-디니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메탄온,

[1,4']비피페리디닐-1'-일-{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-메탄온,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3-피리딘-4-일-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일메틸)-아미드,

{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메탄온,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로펜틸-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로헥실-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[3-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

3-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

3-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

3-플루오로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[2-(5-클로로-티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

4-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

5-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-메틸-피페라진-1-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1-에틸-프로필)-피페리딘-4-일]-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[4-(1H-이미다졸-4-일)-페닐]-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-이소프로필-피페라진-1-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-에틸-피페라진-1-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-

[1,4']비페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디시아노-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-하이드록시메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-아미드 2-[(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드],

5-아미노-4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1H-이미다졸-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-아미드,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복

실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸,

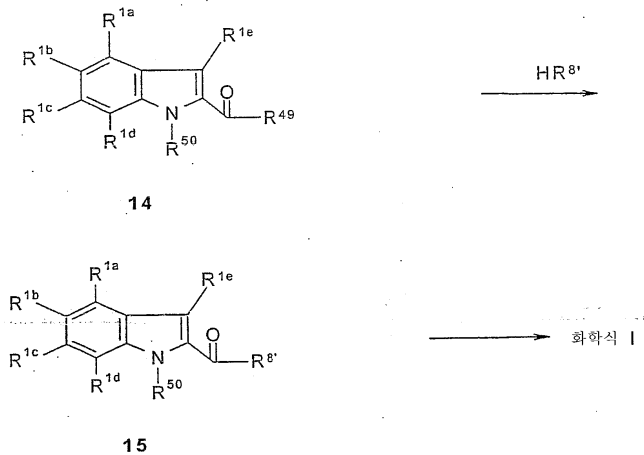
1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸,

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르 또는

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르인 화학식 1의 화합물.

### 청구항 3

화학식 14의 화합물을 화학식  $HR^{8'}$ 의 화합물과 축합시켜 화학식 15의 화합물을 수득하고, 화학식 15의 화합물을 화학식 1의 화합물로 전환시키는 것을 포함하는, 제1항 또는 제2항에서 청구한 화학식 1의 화합물의 제조방법.



위의 반응식에서,

$R^{8'}$ 는 제1항 또는 제2항에 나타낸 바와 같은  $-N(R^1)R^2-V-G-M$ 이고,

$R^{50}$ 은 그룹  $-Q-R^0$ 이며,

그룹  $-C(O)-R^{49}$ 는 카복실산 또는 이의 에스테르이고,

화학식 14 및 화학식 15에서의 그룹  $R^{1e}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  및  $R^{1d}$ 는 제1항 또는 제2항에서 정의된 바와 같은 화학식 1에서의  $R^7$ ,  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^4$  및  $R^3$ 에 상응한다.

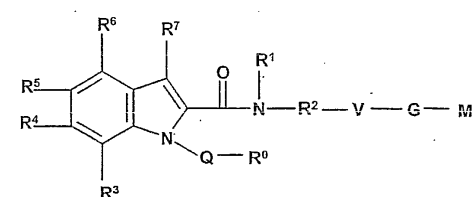
## 명세서

## 기술분야

[0001]

본 발명은 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

## 화학식 1



[0002]

- [0003] 위의 화학식 1에서,
- [0004]  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , Q, V, G 및 M은 아래에 나타낸 의미를 갖는다.
- [0005] 화학식 1의 화합물은 유용한 약리학적 활성 화합물이다. 이들은 강한 항혈전 효과를 나타내며, 예를 들면, 혈전색전증 또는 재발협착증과 같은 심장혈관계 질환의 치료 및 예방에 적합하다. 이들은 혈액 응고 효소 인자 Xa(FXa) 및/또는 인자 VIIa(FVIIa)의 가역적 억제제이며, 일반적으로 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 바람직하지 않은 활성이 존재하는 상태 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 필요한 치료 또는 예방에 적용될 수 있다. 더욱이, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 제조방법, 특히 약제 중의 활성 성분으로서의 이들의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0006] 정상적인 지혈은 응고 개시, 형성 및 응고 용해 과정들 사이의 복합적인 균형의 결과이다. 혈구, 특정 혈장 단백질 및 혈관 표면 사이의 복합 상호작용은 손상 및 혈액 손실이 일어나지 않는 경우 혈액의 유동성을 유지한다(유럽 특허 제987274호). 다수의 중대한 질병 상태는 이상 지혈에 관한 것이다. , 예를 들면, 죽상경화관의 파열로 인한 국소 혈전 형성은 급성 심근경색증 및 불안정한 양기나이의 주요 원인이다. 혈전용해요법이나 경피 혈관성형술에 의한 폐색심장혈전의 치료는 병에 걸린 혈관의 급성 혈전용해 재폐쇄에 의해 수행될 수 있다.
- [0007] 혈전 형성을 제한하거나 예방하기 위해 안전하고 유효한 치료학적 항응고제가 계속해서 요구되고 있다. 트롬빈을 직접 억제하지 않고 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 활성과 같은 응고 연쇄증폭반응의 기타 단계들을 억제함으로써 응고를 억제하는 제제를 개발하는 것이 가장 바람직하다. 본 발명에 이르러 인자 Xa의 억제제가 트롬빈 억제제보다 낮은 출혈 위험을 수반하는 것으로 여겨졌다[참조: A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369-383].
- [0008] 유효하지만 원치않는 부작용을 야기시키지 않는 저분자량의 인자 Xa-특이적 혈액 응고 억제제가, 예를 들면, 국제공개공보 제95/29189호에 기술되어 있다.
- [0009] 그러나, 유효 인자 Xa-특이적 혈액 응고 억제제인 것 이외에도, 이와 같은 억제제가 또한 추가의 유리한 성질, 예를 들면, 혈장 및 간 내에서의 안정성 및 트롬빈과 같은, 억제되지 않는 기타 세린 프로테아제에 대한 선택도를 갖는 것이 바람직하다. 유효하고, 또한 위의 이점을 갖는 보다 낮은 분자량의 인자 Xa 특이적 혈액 응고 억제제가 여전히 필요하다.
- [0010] 단일클론 항체(국제공개공보 제92/06711호) 또는 클로로메틸 케톤 비활성화 인자 VIIa와 같은 단백질(국제공개공보 제96/12800호, 국제공개공보 제97/47651호)을 사용한 인자 VIIa/조직 인자 촉매 작용의 특이적 억제는 급성 동맥 손상이나 세균 패혈증과 관련된 혈전 합병증에 의해 야기되는 혈전 형성을 조절하는 매우 효과적인 방법이다. 인자 VIIa/조직 인자 활성의 억제가 별론 혈관성형술에 이은 재협착을 억제함을 제시하는 실험적 증거가 또한 존재한다. 출혈 연구는 비비(baboon)에서 수행되었으며, 인자 VIIa/조직 인자 작용의 억제는 치료학적 유효성, 및 트롬빈, 혈소판 및 인자 Xa 억제를 포함하여 시험하는 모든 항응고 접근법의 출혈 위험에 대하여 가장 폭 넓은 안전 창을 가짐을 나타낸다. 특정의 인자 VIIa의 억제제가 이미 기술되었다. , 예를 들면, 유럽 특허 제987274호에는 인자 VIIa를 억제하는, 트리펩티드 단위를 함유하는 화합물이 기재되어 있다. 그러나, 이들 화합물의 성질은 여전히 이상적이지 못하며, 더욱 낮은 분자량의 인자 VIIa 억제 혈액 응고 억제제가 여전히 필요하다. 국제공개공보 제99/33800호에는 인자 Xa 활성을 억제하는 인돌 유도체가 기재되어 있다.

## 발명의 내용

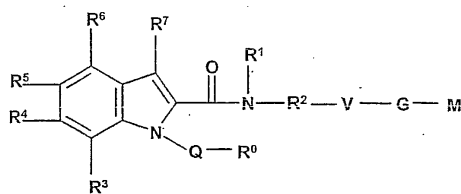
### 과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 보다 양호한 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 억제 활성을 나타내며 높은 생체이용률을 갖는 유리한 제제인 화학식 1의 신규한 화합물을 제공함으로써 위의 필요성을 충족시킨다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 따라서, 본 발명은 모든 입체이성체 형태 및 임의 비율로 이들이 혼합된 형태의 화학식 1의 화합물 및 생리학적 으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0013] 화학식 1



[0014]

[0015] 위의 화학식 1에서,

[0016]  $R^8$ 은 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴[여기서, 아릴은  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이 치환 또는 삼치환된다],

[0017] 피리디닐, 피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 프탈라지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티오펜, 퀴나졸리닐 및 페닐피리디닐 그룹 중의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환 되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0018] 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환 되고, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4 원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]에 의해 추가로 치환된다]이며,

[0019]  $R^8$ 은 할로젠,

[0020]  $-NO_2$ ,

[0021]  $-CN$ ,

[0022]  $-C(O)-NH_2$ ,

[0023]  $-OH$ ,

[0024]  $-NH_2$ ,

[0025]  $-OCF_3$ ,

[0026] 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 아릴[여기서, 아릴은 할로젠 또는  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],

[0027]  $-(C_1-C_8)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠,  $NH_2$ ,  $-OH$  또는 메톡시 잔기에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0028]  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠,  $NH_2$ ,  $-OH$  또는 메톡시 잔기에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0029] 단,  $R^8$ 은,  $R^0$ 이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴인 경우, 하나 이상의 할로젠,  $-C(O)-NH_2$  또는  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬 잔기이며,

[0030] Q는 직접 결합,  $-C(O)-$ ;  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $C(O)-NR^{10}-$ ,  $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$ ,  $-NR^{10}-C(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(C_1-C_6)$ -알킬렌[여

기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 할로젠,  $-\text{NH}_2$  또는  $-\text{OH}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는  $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬렌[여기서, 사이클로알킬렌은 치환되지 않거나 할로젠,  $-\text{NH}_2$  또는  $-\text{OH}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0031]  $\text{R}^1$ 은 수소원자,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $\text{R}^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다], 또는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0032]  $\text{R}^2$ 는 직접 결합 또는  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬렌이거나,

[0033]  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^7$ 은, 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 7원 사이클릭 그룹[여기서, 사이클릭 그룹은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]을 형성할 수 있고,

[0034]  $\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2-\text{V}$ 는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 7원 사이클릭 그룹[여기서, 사이클릭 그룹은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]을 형성할 수 있고,

[0035]  $\text{R}^{14}$ 는 할로젠,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬,  $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알콕시,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -알킬,  $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬설폰닐,  $-\text{SO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬] $_2$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SR}^{10}$  또는  $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬] $_2$ [여기서,  $\text{R}^{10}$ 은 수소원자,  $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -퍼플루오로알킬 또는  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬이다]이고,

[0036]  $\text{V}$ 는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],

[0037] 6원 내지 14원 아릴[여기서, 아릴은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0038] 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0039]  $\text{G}$ 는 직접 결합,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$  또는  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 이고,

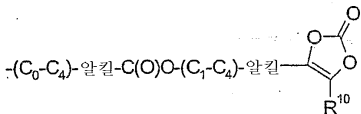
[0040]  $n$  및  $m$ 은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며, 0 내지 6의 정수이고,

[0041]  $\text{R}^{10}$ 은 수소원자,  $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -퍼플루오로알킬 또는  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬이고,

[0042]  $\text{M}$ 은 수소원자,

[0043]  $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $\text{R}^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],

[0044]  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,

- [0045]  $-(CH_2)_m-NR^{10}$ ,
- [0046]  $-(C_6-C_{14})$ -아릴[여기서, 아릴은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],
- [0047]  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],
- [0048]  $(C_3-C_7)$ -사이클로알킬[여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는
- [0049] 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $R^{14}$ (여기서,  $R^{14}$ 는 위에서 정의한 바와 같다)에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,
- [0050]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,
- [0051] 수소원자,
- [0052]  $-(C_1-C_6)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],
- [0053]  $-(C_6-C_{14})$ -아릴- $(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬 및 아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],
- [0054]  $-(C_6-C_{14})$ -아릴[여기서, 아릴은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],
- [0055]  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는
- [0056]  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴- $(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬 및 헤테로아릴은 서로 독립적으로 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,
- [0057]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소원자와 함께, 질소원자 이외에 산소, 황 및 질소로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 함유할 수 있는 포화된 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환[여기서, 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]을 형성할 수 있고,
- [0058]  $R^{13}$ 은 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알콕시,  $-CF_3$ , 페닐, 페닐옥시-,  $-C(O)-O-R^{11}$ , 페닐- $(C_1-C_4)$ -알콕시-,  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ,  $-S-R^{10}$ ,  $-SO_n-R^{10}$ [여기서,  $n$ 은 1 또는 2이다],  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-(C_0-C_4)$ -알킬- $C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ ,  $-(C_0-C_4)$ -알킬- $C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ [여기서,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  또는  $R^{12}$ 는 위에서 정의한 바와 같고,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  또는  $R^{17}$ 은 아래에서 정의하는 바와 같다] 또는 화학식 Va의 잔기이고,
- [0059] 화학식 Va
- [0060] 
- [0061]  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 서로 독립적으로 수소 또는  $-(C_1-C_6)$ -알킬이거나, 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께, 치환되지

않거나  $R^{10}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된 3원 내지 6원 카보사이클릭 환을 형성할 수 있고,

[0062]  $R^{17}$ 은  $-(C_1-C_6)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -사이클로알킬,  $-(C_1-C_6)$ -알킬- $-(C_1-C_8)$ -사이클로알킬[여기서, 사이클로알킬 환은 치환되지 않거나  $R^{10}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다]이고,

[0063]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0064] a) 수소원자,

[0065] b) 할로젠,

[0066] c)  $-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0067] d)  $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬,

[0068] e) 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0069] f)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0070] g)  $-NO_2$ ,

[0071] h)  $-CN$ ,

[0072] i)  $-OH$ ,

[0073] j) 페닐옥시-[여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0074] jj) 벤질옥시-[여기서, 벤질옥시는 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0075] k)  $-C(O)-O-R^{11}$ ,

[0076] l)  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,

[0077] m)  $-NR^{11}R^{12}$ ,

[0078] n)  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ,

[0079] o)  $-S-R^{10}$ ,

[0080] p)  $-SO_n-R^{10}$ [여기서, n은 1 또는 2이다],

[0081] q)  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,

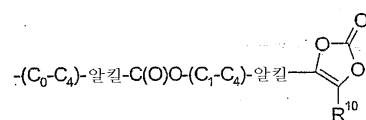
[0082] r)  $-C(O)-R^{10}$ [여기서,  $R^{10}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0083] s)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0084] t)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)O-R^{17}$ [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0085] u) 화학식 Va의 잔기,

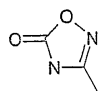
[0086] 화학식 Va



[0087]

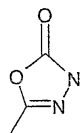
[0088] v) 화학식 Vb 또는 화학식 Vc의 잔기,

[0089] 화학식 Vb



[0090]

[0091] 화학식 Vc

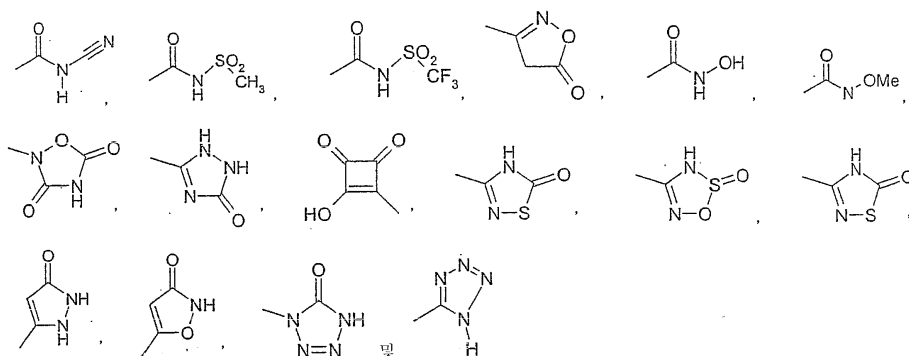


[0092]

[0093] w)  $-NR^{10}-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0094] x)  $-OCF_3$  또는

[0095] y) 다음의 그룹으로부터 선택된 잔기이다.



[0096]

[0097] (여기서,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 위에서 정의한 바와 같다)

[0098] 본 발명은 또한,

[0099]  $R^0$ 이 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이거나,

[0100] 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 1,3-벤조디옥솔릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 푸리닐 및 프테리디닐 그룹 중에서 선택된 비사이클릭 5원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 또한 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹 중에서 선택된 잔기(여기서, 당해 잔기는 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)에 의해 치환된다]이거나,

[0101] 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹 중의 모노사이클릭 5원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 또한 피리딜, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 푸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 티에닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐 및 피라지닐 그룹 중에서 선택된 잔기(여기서, 당해 잔기는 치환되지 않거나  $R^8$ 에 의해 서로 독

립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)에 의해 치환된다]이며,

[0102]  $R^8$ 이 할로젠, 예를 들면, F, Cl, Br 또는 I,

[0103]  $-C(O)-NH_2$ ,

[0104]  $-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠,  $-OH$  또는 메톡시 잔기에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0105]  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나 할로젠 또는 메톡시 잔기에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0106] 단,  $R^8$ 이,  $R^0$ 이 모노사이클릭 또는 비사이클릭 6원 내지 14원 아릴인 경우, 하나 이상의 할로젠,  $-C(O)-NH_2$  또는  $-O-(C_1-C_8)$ -알킬 잔기이고,

[0107] Q가 직접 결합,  $-C(O)-$ ;  $-SO_2-$  또는  $-(C_1-C_6)$ -알킬렌,  $-(C_0-C_2)$ -알킬렌- $C(O)-NR^{10}$ -이고,

[0108]  $R^1$ 이 수소원자 또는  $-(C_1-C_2)$ -알킬이고,

[0109]  $R^2$ 가 직접 결합 또는  $-(C_1-C_2)$ -알킬렌이거나,

[0110]  $R^1-N-R^2-V$ 가 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이소옥사졸, 이소옥사졸리딘, 2-이소옥사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 및 티오모르폴린 그룹 중의 5원 내지 7원 사이클릭 그룹[여기서, 사이클릭 그룹은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]을 형성할 수 있고,

[0111]  $R^{14}$ 가 할로젠,  $-(C_1-C_4)$ -알킬 또는  $-NH_2$ 이고,

[0112] V가 아지리딘, 아지린, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 피리도닐, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 테트라진, 테트라졸, 아제핀, 디아지린, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 피리다진, 피페리딘, 피페라진, 피롤리디논, 케토피페라진, 푸란, 피란, 디옥솔, 옥사졸, 이소옥사졸, 2-이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 모르폴린, 옥사란, 옥사지리딘, 1,3-디옥솔렌, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, 티오펜, 티오피란, 티에탄, 티아졸, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 1,2-옥사티올란, 티오피란, 1,2-티아진, 1,3-티아졸, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아디아진 또는 티오모르폴린으로부터 유도된 화합물을 함유하는 그룹 중의 3원 내지 7원 사이클릭 잔기[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],

[0113] 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0114] 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 및 퀴녹살리닐 그룹 중의 비사이클릭 5원 내지 14원 헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다]이고,

[0115] G가 직접 결합,  $-(CH_2)_m-$  또는  $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -이고,

[0116] m이 0 내지 4의 정수이고,

[0117]  $R^{10}$ 이 수소원자,  $-(C_1-C_3)$ -퍼플루오로알킬 또는  $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

[0118] M이 수소원자,

[0119]  $-(C_6-C_{14})$ -헤테로아릴[여기서, 헤테로아릴은 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 피

리도닐, 이미다졸, 피리다진, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이소옥사졸, 이소옥사졸리딘, 2-이소옥사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 테트라하이드로피란, 티아디아졸 또는 티오모르폴린으로부터 유도될 수 있는 그룹 중의 잔기이고, 당해 헤테로아틸은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다],

[0120]  $-(C_1-C_6)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다] 또는

[0121]  $(C_3-C_6)$ -사이클로알킬이고,

[0122]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0123] a) 수소원자,

[0124] b) F, Cl, Br,

[0125] c)  $-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0126] d)  $-CF_3$ ,

[0127] e) 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치환 내지 삼치환된다],

[0128] f)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬[여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0129] g)  $-NO_2$ ,

[0130] h)  $-CN$ ,

[0131] i)  $-OH$ ,

[0132] j) 페닐옥시-[여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0133] jj) 벤질옥시-[여기서, 벤질옥시는 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0134] k)  $-C(O)-O-R^{11}$ ,

[0135] l)  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,

[0136] m)  $-NR^{11}R^{12}$ ,

[0137] n)  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ,

[0138] o)  $-SO_n-R^{10}$ [여기서, n은 1 또는 2이다],

[0139] p)  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,

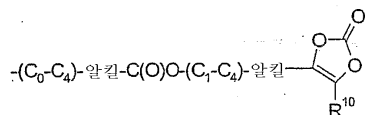
[0140] q)  $-C(O)-R^{10}$

[0141] r)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0142] s)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)O-R^{17}$ [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0143] t) 화학식 Va의 잔기

[0144] 화학식 Va



[0145]

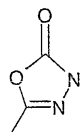
[0146] u) 화학식 Vb 또는 화학식 Vc의 잔기,

[0147] 화학식 Vb



[0148]

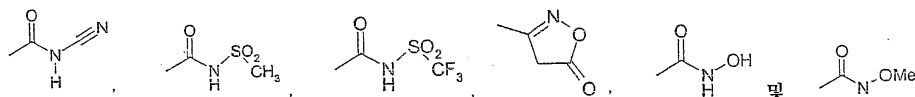
[0149] 화학식 Vc



[0150]

[0151] v)  $-\text{OCF}_3$  또는

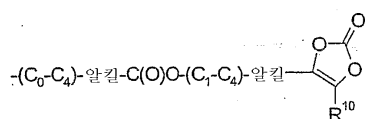
[0152] w) 다음의 그룹으로부터 선택된 잔기이고,



[0153]

[0154]  $\text{R}^{13}$ 이 할로젠,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{알콕시}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{R}^{11,12}$ ,  $-\text{NR}^{11,12}$ ,  $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ ,  $-\text{SO}_n-\text{R}^{10}$  [여기서, n은 1 또는 2이다],  $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11,12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{알킬}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15,16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{알킬}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15,16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$  또는 화학식 Va의 잔기인,

[0155] 화학식 Va



[0156]

[0157] (여기서,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  및  $\text{R}^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다)

[0158] 모든 입체이성체 형태 및 임의 비율로 이들이 혼합된 형태의 화학식 1의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0159] 본 발명은 또한,

[0160]  $\text{R}^0$ 이 페닐 [여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $\text{R}^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다] 또는

[0161] 티에닐, 티아디아졸릴, 이소옥사졸릴 및 티아졸릴 그룹 중의 모노사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴 [여기서, 헤테로아릴은 티에닐, 2-티에닐 및 3-티에닐 그룹 중에서 선택된 잔기에 의해 치환되며, 당해 잔기는 치환되지 않거나  $\text{R}^8$ 에 의해 서로 독립적으로 일치환 또는 이치환된다]이고,

[0162]  $\text{R}^8$ 이 F, Cl, Br,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$  또는  $-\text{O}-\text{CF}_3$ 이고,

[0163] Q가 직접 결합,  $-C(O)-$ ,  $-SO_2-$ , 메틸렌 또는 에틸렌이고,

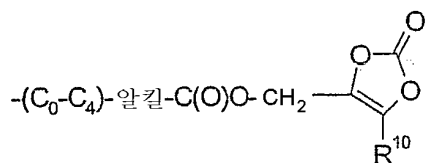
[0164]  $R^1$ 이 수소원자이고,

[0165]  $R^2$ 가 직접 결합 또는 메틸렌이거나,

[0166]  $R^1-N-R^2-V$ 가 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진 그룹 중의 5원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성할 수 있고,

[0167]  $R^{13}$ 이  $-C(O)-O-R^{11}$ ,  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ,  $-SO_n-R^{10}$  [여기서, n은 1 또는 2이다],  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(O)-R^{10}$ ,  $-(C_0-C_4)-알킬-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ ,  $-(C_0-C_4)-알킬-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$  [여기서,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다] 또는 화학식 Va의 잔기이고,

[0168] 화학식 Va



[0169]

[0170]  $R^{14}$ 가 할로젠, 메틸, 에틸 또는  $-NH_2$ 이고,

[0171] V가 이소퀴놀린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 피페리딘, 아제티딘, 테트라하이드로피란, 피페라진 및 이소옥사졸로부터 유도된 화합물을 함유하는 그룹으로부터 선택된 잔기[여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치한 또는 이치환된다] 또는 페닐[여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치한 또는 이치환된다]이고,

[0172] G가 직접 결합,  $-(CH_2)_m-$  또는  $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 이고,

[0173] m이 0 내지 2의 정수이고,

[0174]  $R^{10}$ 이 수소원자 또는  $-(C_1-C_4)-알킬$ 이고,

[0175] M이 수소원자,  $(C_2-C_4)-알킬$ , 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐 또는  $(C_3-C_6)-사이클로알킬$  [여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나  $R^{14}$ 에 의해 서로 독립적으로 일치한 또는 이치환된다]이고,

[0176]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0177] a) 수소원자,

[0178] b) F, Cl,

[0179] c)  $-(C_1-C_4)-알킬$  [여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0180] d) 페닐 [여기서, 페닐은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 일치한 내지 삼치환된다],

[0181] e)  $-O-(C_1-C_4)-알킬$  [여기서, 알킬은 치환되지 않거나  $R^{13}$ 에 의해 치환된다],

[0182] f)  $-C(O)-O-R^{11}$ ,

[0183] g)  $-C(O)-N-R^{11}R^{12}$ ,

[0184] h)  $-NR^{11}R^{12}$ ,

[0185] i)  $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ ,

[0186] j)  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,

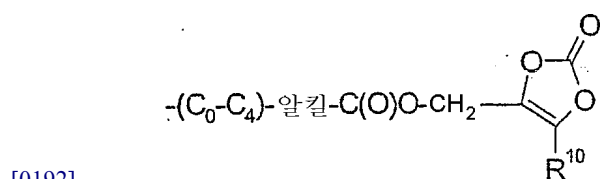
[0187] k)  $-C(O)-R^{10}$ ,

[0188] l)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)-R^{17}$  [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0189] m)  $-C(O)-O-C(R^{15}R^{16})-O-C(O)O-R^{17}$  [여기서,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 위에서 정의한 바와 같다],

[0190] n) 화학식 Va의 잔기,

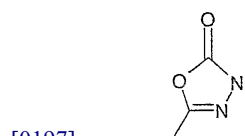
[0191] 화학식 Va



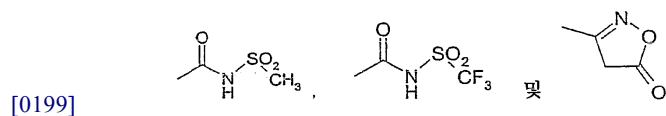
[0194] 화학식 Vb



[0196] 화학식 Vc



[0198] p) 다음의 그룹으로부터 선택된 잔기인,



[0200] 모든 입체이성체 형태 및 임의 비율로 이들이 혼합된 형태의 화학식 1의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

[0201] 본 발명은 또한,

[0202] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

[0203] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

[0204] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

[0205] 5-벤질옥시-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

[0206] 5-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)

-아미드,

- [0207] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0208] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-6-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0209] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0210] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,6-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0211] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,6-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0212] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0213] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-트리플루오로메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0214] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0215] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0216] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0217] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0218] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-6-하이드록시-5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0219] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,6-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0220] 4-벤질옥시-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0221] 7-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0222] 6-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0223] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-에틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0224] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0225] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0226] 5-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-페닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0227] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘

-4-일)-아미드,

- [0228] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5,7-디니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0229] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0230] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0231] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0232] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- [0233] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- [0234] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- [0235] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [0236] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [0237] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0238] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0239] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [0240] [1,4']비피페리디닐-1'-일-{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-메탄온,
- [0241] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3-피리딘-4-일-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일메틸)-아미드,
- [0242] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메탄온,
- [0243] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0244] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드,
- [0245] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0246] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0247] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로펜틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0248] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로헥실-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0249] 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0250] 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드,

- [0251] 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드,
- [0252] (4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-[1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-메탄온,
- [0253] 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0254] [1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- [0255] 4-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0256] 5-클로로-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0257] 6-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0258] 1-(3-메톡시-벤질)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0259] 5-벤질옥시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0260] 1-(3-메톡시-벤질)-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0261] 5-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0262] 1-(3-메톡시-벤조일)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0263] 1-(3-메톡시-벤젠설포닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0264] 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0265] 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0266] (4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-[1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-일]-메탄온,
- [0267] 1-(3-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0268] 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0269] 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0270] 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0271] 1-(3,5-디클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0272] 1-(4-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0273] 1-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0274] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0275] 1-[3-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0276] 3-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0277] 3-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0278] 1-(4-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0279] 1-(4-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0280] 1-(2,4-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0281] 1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0282] (4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-메탄온,
- [0283] 1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

- [0284] 1-(2-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0285] 1-(2-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0286] 1-(2-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드,
- [0287] 1-(3,5-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0288] [1-(3,5-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-일]-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [0289] 3-플루오로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0290] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0291] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0292] 1-[2-(5-클로로-티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0293] 1-(3-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0294] [1-(3-클로로-벤질)-1H-인돌-2-일]-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온,
- [0295] 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0296] 1-[2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0297] 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0298] 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0299] 4-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0300] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0301] 5-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0302] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0303] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0304] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0305] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0306] 4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0307] 5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0308] 4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0309] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-메틸-피페라진-1-일)-아미드,
- [0310] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)

-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,

- [0311] [ {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0312] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1-에틸-프로필)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0313] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0314] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0315] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-포르밀-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0316] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-카바모일-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0317] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메탄설폰일-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0318] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-아세틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0319] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0320] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0321] {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일옥시)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- [0322] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[4-(1H-이미다졸-4-일)-페닐]-아미드,
- [0323] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일)-아미드,
- [0324] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[3-(피롤리딘-1-카보닐)-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일메틸]-아미드,
- [0325] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소부틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0326] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0327] 4-( {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르,
- [0328] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-이소프로필-피페라진-1-일)-아미드,
- [0329] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-에틸-피페라진-1-일)-아미드,
- [0330] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0331] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0332] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0333] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0334] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디시아노-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0335] 1-[2-(4-클로로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0336] 1-(1,7-디클로로-이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,

- [0337] 1-[3-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0338] 1-[5-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0339] 1-[3-(4-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0340] 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-메탄설폰닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0341] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-5-메탄설폰닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0342] 5-클로로-1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0343] 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0344] 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0345] S-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피롤리딘-3-일)-아미드,
- [0346] R-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피롤리딘-3-일)-아미드,
- [0347] R-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피롤리딘-3-일)-아미드,
- [0348] S-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피롤리딘-3-일)-아미드,
- [0349] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0350] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0351] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0352] [{4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0353] [{5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0354] [{4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르,
- [0355] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0356] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0357] [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0358] [{4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0359] [{5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,
- [0360] [{4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산,

- [0361] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르,
- [0362] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산,
- [0363] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-하이드록시메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0364] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르,
- [0365] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스테르,
- [0366] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르,
- [0367] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르,
- [0368] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산,
- [0369] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르,
- [0370] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산,
- [0371] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 메틸 에스테르,
- [0372] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산,
- [0373] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-아미드 2-[(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드],
- [0374] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0375] 1-[(5-클로로-티오펜-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0376] 1-[(4-클로로-2-플루오로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0377] 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0378] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드,
- [0379] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드,
- [0380] N-(4-클로로-페닐)-2-{2-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-카보닐]-인돌-1-일}-아세트아미드,
- [0381] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0382] N-(4-클로로-페닐)-2-[2-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-카보닐)-인돌-1-일]-아세트아미드,
- [0383] 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0384] 5-아미노-4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0385] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-시아노메틸-피페리딘-4-일)-아미드,

- [0386] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0387] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0388] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-카바모일메틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0389] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메틸카바모일메틸-피페리딘-4-일)-아미드,
- [0390] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1H-이미다졸-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0391] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-피페리딘-4-일]-아미드,
- [0392] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르,
- [0393] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르,
- [0394] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르,
- [0395] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르,
- [0396] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르,
- [0397] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸,
- [0398] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸,
- [0399] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르 또는
- [0400] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르인 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.
- [0401] 일반적으로, 화학식 1의 화합물에서 1회 이상 일어날 수 있는, 임의의 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등의 의미는 임의의 기타 경우의 당해 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등의 의미와 독립적이다. 화학식 1의 화합물에서 1회 이상 일어날 수 있는 모든 그룹, 잔기, 헤테로원자, 수 등은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0402] 본원에서 사용된 바와 같이, 알킬이라는 용어는 선형, 즉 직쇄이거나 분지될 수 있으며, 비사이클릭 또는 사이클릭 잔기이거나 비사이클릭 및 사이클릭 구성단위의 임의의 배합물을 포함할 수 있는 탄화수소 잔기를 의미하는 것으로 광의로 이해된다. 또한, 본원에서 명백히 사용된 바와 같은 알킬이라는 용어는 포화 그룹 및 불포화 그룹을 포함하는데, 불포화 그룹은 1개 이상, 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 이중결합 및/또는 삼중결합을 함유하며, 단 이중결합은 방향족계가 생성되는 이러한 방식으로 사이클릭 알킬 그룹내에 위치하지 않는다. 이들 모든 진술은 또한, 알킬 그룹이 또 다른 잔기 상에서, 예를 들면, 알킬옥시 잔기, 알킬옥시카보닐 잔기 또는 아릴알킬 잔기 내에서 치환체로서 발생하는 경우 적용된다. 탄소수 1 내지 8의 알킬 잔기의 예로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 또는 옥틸, 이들 모든 잔기들의 n-이성체, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, tBu, 3급-펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이 있다.

- [0403] 불포화 알킬 잔기는, 예를 들면, 알케닐 잔기, 예를 들면, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(=알릴), 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 5-헥세닐 또는 1,3-펜타디에닐, 또는 알키닐 잔기, 예를 들면, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐(=프로파길) 또는 2-부티닐이 있다. 알킬 잔기는 또한, 이들이 치환되는 경우 불포화될 수 있다.
- [0404] 사이클릭 알킬 잔기의 예로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 탄소수 3 내지 6의 사이클로알킬 잔기가 있으며, 이들은 또한 치환되고/거나 불포화될 수 있다. 불포화 사이클릭 알킬 그룹 및 불포화 사이클로알킬 그룹, 예를 들면, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐은 임의의 탄소 원자를 통해 결합될 수 있다.
- [0405] 물론, 사이클릭 알킬 그룹은 3개 이상의 탄소 원자를 함유해야 하며, 불포화 알킬 그룹은 2개 이상의 탄소 원자를 함유해야 한다. 따라서, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬과 같은 그룹은 특히, 포화 비사이클릭 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-사이클로알킬, 및 불포화 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 예를 들면, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알케닐 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-알키닐을 포함하는 것으로서 이해되어야 한다. 유사하게, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬과 같은 그룹은 특히, 포화 비사이클릭 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 및 불포화 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-알케닐 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-알키닐을 포함하는 것으로서 이해되어야 한다.
- [0406] 달리 언급하지 않는 한, 알킬이라는 용어는 바람직하게는 탄소수가 1 내지 6이고 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 비사이클릭 포화 탄화수소 잔기를 포함한다. 포화 비사이클릭 알킬 잔기의 특정 그룹은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 잔기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸 및 tBu에 의해 형성된다.
- [0407] 달리 언급하지 않는 한, 그리고 화학식 1의 화합물의 정의에서 나타낸 알킬 그룹에 결합된 특정 치환체에 관계없이, 알킬 그룹은 일반적으로 치환되지 않거나 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환될 수 있다. 치환된 알킬 잔기 속에 존재하는 치환체의 종류는 목적하는 임의의 위치에 존재할 수 있으며, 단 치환은 불안정한 분자를 야기하지 않는다. 치환된 알킬 잔기의 예는, 1개 이상, 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 수소 원자가 할로젠 원자, 특히 불소 원자로 치환된 알킬 잔기이다.
- [0408] "모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 14원 헤테로아릴"이라는 용어는 하나 이상의 5 내지 14의 환 탄소 원자가 헤테로원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황에 의해 치환된 (C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴을 의미한다. 그 예로, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다잘리닐, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로치놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐(벤즈이미다졸릴), 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사티이닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피로아졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리디, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소치놀리닐, 테트라하이드로치놀리닐, 6H-1,2,5-티아다지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 크산테닐이 있다. 피리딜, 예를 들면, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜, 피롤릴, 예를 들면, 2-피롤릴 및 3-피롤릴, 푸릴, 예를 들면, 2-푸릴 및 3-푸릴, 티에닐, 예를 들면, 2-티에닐 및 3-티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 피리도이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피리도피리미디닐, 푸리닐 및 프테리디닐이 바람직하다.
- [0409] "R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합되어 있는 질소 원자 및 V와 함께 5원 내지 7원 사이클릭 그룹을 형성한다"라는 용어는 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이소옥사졸, 이소옥사졸리딘, 2-이소옥사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸,

티아디아졸 또는 티오모르폴린과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 헤테로사이클의 구조를 의미한다.

[0410]

"1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기"라는 용어는 아지리딘, 아지린, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 테트라진, 테트라졸, 아제핀, 디아지린, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 피리다진, 피페리딘, 피페라진, 피롤리디논, 케토피페라진, 푸란, 피란, 디옥솔, 옥사졸, 이소옥사졸, 2-이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 옥사지리딘, 1,3-디옥솔렌, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, 티오펜, 티오피란, 티에탄, 티아졸, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 1,2-옥사티올란, 티오피란, 1,2-티아진, 1,3-티아졸, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아디아진 또는 티오모르폴린과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 헤테로사이클의 구조를 의미한다.

[0411]

"R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 불포화 5원 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환을 형성한다"라는 용어는 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라진, 테트라졸, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 아제핀, 케토피페라진, 옥사졸, 이소옥사졸, 이소옥사졸리딘, 2-이소옥사졸린, 모르폴린, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 또는 티오모르폴린과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 잔기를 의미한다.

[0412]

앞서 나열된 명명의 다수의 헤테로사이클이 불포화 또는 방향족 환 시스템의 화학적 명명이라는 사실은 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹이 오직 각각의 불포화 환 시스템으로부터 유도될 수 있음을 의미하지 않는다. 본원에서의 명명은 오직 헤테로원자의 환 크기와 수 및 이들의 상대적 위치에 대하여 환 시스템을 기술하는 역할을 한다. 위에서 설명한 바와 같이, 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족일 수 있으며, 따라서 앞서 나열된 헤테로사이클 자신으로부터 뿐만 아니라 이들의 부분적으로 또는 완전히 수소화된 모든 유사체 및 또한, 경우에 따라, 이들의 보다 크게 불포화된 유사체로부터 유도될 수 있다. 당해 그룹이 유도될 수 있는 앞서 나열된 헤테로사이클의 완전히 또는 부분적으로 수소화된 유사체의 예로서, 다음의 것이 언급될 수 있다: 피롤린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 2-이미다졸린, 이미다졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-옥사졸, 1,3-옥사졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-티아졸, 1,3-티아졸리딘, 퍼하이드로-1,4-디옥산, 피페라진, 퍼하이드로-1,4-옥사진(=모르폴린), 퍼하이드로-1,4-티아진(=티오모르폴린), 퍼하이드로아제핀, 인돌린, 이소인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 등.

[0413]

4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 임의의 환 탄소 원자를 통해, 질소 헤테로사이클인 경우에는 임의의 적합한 환 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 피롤릴 잔기는 1-피롤릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴일 수 있고, 피롤리디닐 잔기는 피롤리딘-1-일(=피롤리디노), 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일일 수 있고, 피리디닐 잔기는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일일 수 있고, 피페리디닐 잔기는 피페리딘-1-일(=피페리디노), 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일일 수 있다. 푸릴은 2-푸릴 또는 3-푸릴일 수 있고, 티에닐은 2-티에닐 또는 3-티에닐일 수 있고, 이미다졸릴은 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일일 수 있고, 1,3-옥사졸릴은 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일 또는 1,3-옥사졸-5-일일 수 있고, 1,3-티아졸릴은 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일 또는 1,3-티아졸-5-일일 수 있고, 피리미디닐은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일(=6-피리미디닐) 또는 5-피리미디닐일 수 있고, 피페라지닐은 피페라진-1-일(=피페라진-4-일 = 피페라지노) 또는 피페라진-2-일일 수 있다. 인돌릴은 인돌-1-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 인돌-6-일 또는 인돌-7-일일 수 있다. 유사하게, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴 및 벤조티아졸 잔기는 2-위치, 및 위치 4, 5, 6 또는 7을 통해 결합될 수 있다. 퀴놀리닐은 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-7-일 또는 퀴놀린-8-일일 수 있고, 이소퀴놀리닐은 이소퀴놀-1-일, 이소퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 이소퀴놀린-6-일, 이소퀴놀린-7-일 또는 이소퀴놀린-8-일일 수 있다. 퀴놀리닐 및 이소퀴놀리닐에 대하여 나타난 임의의 위치를 통해 결합되는 것 이외에, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐은 각각 1-위치 및 2-위치에서 질소 원자를 통해 결합될 수 있다.

[0414]

달리 언급하지 않는 한, 그리고 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹 또는 화학식 1의 화합물의 정의에서 나타난 기타 임의의 헤테로사이클릭 그룹에 결합된 특정 치환체에 관계없이, 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 치환되지 않거나, 환 탄소 원자 상에서 1개 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 동일하거나 상이한 치환체, 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬옥시, 특히

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬티오, 할로젠, 니트로, 아미노, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬)카보닐아미노, 예를 들면, 아세틸아미노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록시, 옥소, 하이드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 아미노설포닐, 메틸설포닐, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페녹시, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질옥시 등으로 치환될 수 있다. 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있으며, 단 안정한 분자가 생성된다. 물론, 옥소 그룹은 방향족 환 내에 존재할 수 없다. 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹 내의 각각의 적합한 환 질소 원자는 서로 독립적으로 치환되지 않을 수 있고, 즉 수소원자를 수반하거나, 치환될 수 있고, 즉 치환체, 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸과 같은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 임의로 치환된 페닐, 페닐-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질, 하이드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 2-하이드록시에틸, 아세틸 또는 또 다른 아실 그룹, 메틸설포닐 또는 또 다른 설포닐 그룹, 아미노카보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시카보닐 등을 수반할 수 있다. 일반적으로, 화학식 1의 화합물에서, 질소 헤테로사이클은 또한 N-옥사이드 또는 4급 염으로서 존재할 수도 있다. 환 향 원자는 설폭사이드 또는 설포으로 산화될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 테트라하이드로티에닐 잔기는 S,S-디옥소테트라하이드로-티에닐 잔기로서 존재할 수 있거나, 티오모르폴린-4-일과 같은 티오모르폴리닐 잔기는 1-옥소-티오모르폴린-4-일 또는 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일로서 존재할 수 있다. 화학식 1의 화합물의 특정 위치에 존재할 수 있는 치환된 4원 내지 15원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 기타 그룹들과는 독립적으로, 앞에서 및/또는 당해 그룹의 정의에서 나열된 치환체의 임의의 목적하는 하위그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0415]

3원 내지 7원 모노사이클릭 그룹은 환 탄소 원자를 통해, 질소 헤테로사이클인 경우에는 임의의 적합한 환 질소 원자를 통해 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 피롤릴 잔기는 1-피롤릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴일 수 있고, 피롤리디닐 잔기는 피롤리딘-1-일(=피롤리디노), 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일일 수 있고, 피리디닐 잔기는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일일 수 있고, 피페리디닐 잔기는 피페리딘-1-일(=피페리디노), 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일일 수 있다. 푸릴은 2-푸릴 또는 3-푸릴일 수 있고, 티에닐은 2-티에닐 또는 3-티에닐일 수 있고, 이미다졸릴은 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일일 수 있고, 1,3-옥사졸릴은 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일 또는 1,3-옥사졸-5-일일 수 있고, 1,3-티아졸릴은 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일 또는 1,3-티아졸-5-일일 수 있고, 피리미디닐은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일(=6-피리미디닐) 또는 5-피리미디닐일 수 있고, 피페라지닐은 피페라진-1-일(=피페라진-4-일 = 피페라지노) 또는 피페라진-2-일일 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 그리고 3원 내지 7원 모노사이클릭 그룹 또는 화학식 1의 화합물의 정의에서 나타난 기타 임의의 헤테로사이클릭 그룹에 결합된 특정 치환체에 관계없이, 치환되지 않거나, 환 탄소 원자 상에서 1개 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 동일하거나 상이한 치환체, 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬옥시, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬티오, 할로젠, 니트로, 아미노, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬)카보닐아미노, 예를 들면, 아세틸아미노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록시, 옥소, 하이드록시-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시에틸, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 포르밀, 아세틸, 시아노, 아미노설포닐, 메틸설포닐, 하이드록시카보닐, 아미노카보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시카보닐, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 페녹시, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질옥시 등으로 치환될 수 있다. 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있으며, 단 안정한 분자가 생성된다. 물론, 옥소 그룹은 방향족 환 내에 존재할 수 없다. 3원 내지 7원 모노사이클릭 그룹 내의 각각의 적합한 환 질소 원자는 서로 독립적으로 치환되지 않을 수 있고, 즉 수소원자를 수반하거나, 치환될 수 있고, 즉 치환체, 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸과 같은 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 임의로 치환된 페닐, 페닐-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 페닐 그룹에서 임의로 치환된 벤질, 하이드록시-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬, 예를 들면, 2-하이드록시에틸, 아세틸 또는 또 다른 아실 그룹, 메틸설포닐 또는 또 다른 설포닐 그룹, 아미노카보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬옥시카보닐 등을 수반할 수 있다. 일반적으로, 화학식 1의 화합물에서, 질소 헤테로사이클은 또한 N-옥사이드 또는 4급 염으로서 존재할 수도 있다. 환 향 원자는 설폭사이드 또는 설포으로 산화될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 테트라하이드로티에닐 잔기는 S,S-디옥소테트라하이드로-티에닐 잔기로서 존재할 수 있거나, 티오모르폴린-4-일과 같은 티오모르폴리닐 잔기는 1-옥소-티오모르폴린-4-일 또는 1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일로서 존재할 수 있다. 화학식 1의 화합물의 특정 위치에 존재할 수 있는 치환된 3원 내지 7원 모노사이클릭 그룹은 기타 그룹들과는 독립적으로, 앞에서 및/또는 당해

그룹의 정의에서 나열된 치환체의 임의의 목적하는 하위그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0416] 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

[0417] 화학식 1의 화합물 내에 존재하는 광학 활성 탄소 원자는 서로 독립적으로 R 배열 또는 S 배열일 수 있다. 화학식 1의 화합물은 순수 거울상이성체 또는 순수 부분입체이성체의 형태 또는 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체의 혼합물의 형태, 예를 들면, 라세미체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수 거울상이성체와 거울상이성체의 혼합물 및 순수 부분입체이성체와 부분입체이성체의 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 2개 또는 2개 이상의 화학식 1의 입체이성체의 혼합물을 포함하며, 이는 혼합물 내에 모든 비율의 입체이성체를 포함한다. 화학식 1의 화합물이 E 이성체 또는 Z 이성체(또는 시스 이성체 또는 트랜스 이성체)로서 존재할 수 있는 경우, 본 발명은 순수 E 이성체와 순수 Z 이성체 및 모든 비율의 E/Z 혼합물 둘 다에 관한 것이다. 본 발명은 또한 모든 토오터머 형태의 화학식 1의 화합물을 포함한다.

[0418] E/Z 이성체를 포함하는 부분입체이성체는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 개개의 이성체로 분리될 수 있다. 라세미체는 통상의 방법, 예를 들면, 키랄 상 위에서의 크로마토그래피, 또는 분리, 예를 들면, 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 부분입체이성체 염의 결정화에 의해 2개의 거울상이성체로 분리될 수 있다. 입체 화학적으로 균일한 화학식 1의 화합물은 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하거나 입체선택적 반응을 사용하여 수득될 수도 있다.

[0419] 화학식 1의 화합물의 생리학적으로 허용되는 이의 염은 생리학적으로 허용되는, 특히 약제학적으로 이용가능한 염인 무독성 염이다. 산 그룹, 예를 들면, 카복실 그룹 COOH를 함유하는 화학식 1의 화합물의 이러한 염은, 예를 들면, 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 및 칼슘 염, 및 또한 생리학적으로 허용되는 4급 암모늄 이온, 예를 들면, 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄을 갖는 염, 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민, 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민을 갖는 산 첨가 염이다. 화학식 1의 화합물에 함유된 염기 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 또는 구아니디노 그룹은, 예를 들면, 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산, 또는 유기 카복실산 및 설폰산, 예를 들면, 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산을 갖는 산 첨가 염을 형성한다. 염기성 그룹과 산성 그룹, 예를 들면, 구아니디노 그룹과 카복실 그룹을 동시에 함유하는 화학식 1의 화합물은, 마찬가지로 본 발명에 포함되는 양쪽성 이온(베타인)으로서 존재할 수도 있다.

[0420] 화학식 1의 화합물의 염은, 예를 들면, 용매 또는 분산제 속에 무기 또는 유기 산 또는 염기를 갖는 화학식 1의 화합물을 배합시킴으로써 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있는 통상의 방법에 의해 수득되거나, 양이온 교환 또는 음이온 교환에 의해 기타 염으로부터 수득될 수 있다. 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물의 모든 염을 포함하는데, 이는 낮은 생리학적 허용성으로 인하여, 약제에 직접 사용하기에는 적합하지 않으나, 예를 들면, 화학식 1의 화합물의 추가의 화학적 개질을 수행하기 위한 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 출발물질로서 적합하다.

[0421] 더욱이, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 모든 용매화물, 예를 들면, 수화물 또는 알콜을 함유한 부가물을 포함한다.

[0422] 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물의 유도체 및 개질제, 예를 들면, 프로드럭(prodrug), 보호된 형태 및 기타 생리학적으로 허용되는 유도체, 및 화학식 1의 화합물의 활성 대사물질을 포함한다. 본 발명은 특히 생리적 조건하에서 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있는 화학식 1의 화합물의 프로드럭 및 보호된 형태에 관한 것이다. 화학식 1의 화합물에 적합한 프로드럭, 즉, 예를 들면, 용해도, 생체이용률 또는 작용 기간에 대하여 목적하는 방식으로 개선된 특성을 갖는 화학식 1의 화합물의 화학적으로 개질된 유도체가 당해 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 프로드럭에 관한 보다 상세한 정보는, 예를 들면, 전문이 본원에서 참조로 인용되는 문헌[참조: Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985, , Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19(1996) 115-130; 또는 H. Bundgaard, Drugs of the Future 16(1991) 443]에서 찾아볼 수 있다. 화학식 1의 화합물에 적합한 프로드럭은 특히 아미노 그룹 및 구아니디노 그룹과 같이 아실화가 가능한 질소 함유 그룹의 아실 프로드럭 및 카바메이트 프로드럭, 및 또한 화학식 1의 화합물 내에 존재할 수 있는 카복실산 그룹의 에스테르 프로드럭 및 아마이드 프로드럭이다. 아실 프로드럭 및 카바메이트 프로드럭 내에서, 이러한 그룹 속의 질소 원자 상의 1개 이상, 예를 들면, 1개 또는 2개의 수소 원자는 아실 그룹 또는 카바메이트, 바람직하

게는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬옥시카보닐 그룹으로 대체된다. 아실 프로드럭 및 카바메이트 프로드럭에 적합한 아실 그룹 및 카바메이트 그룹은, 예를 들면, 그룹 R<sup>p1</sup>-CO- 및 R<sup>p2</sup>O-CO-[여기서, R<sup>p1</sup>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴, Het-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬- 또는 Het-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬-이고, R<sup>p2</sup>는 수소를 제외하고 R<sup>p1</sup>에 대하여 나타낸 의미를 갖는다]이다.

[0423] 특히 바람직한 화학식 1의 화합물은 2개 이상의 잔기가 화학식 1의 바람직한 화합물에 대하여 앞서 나타낸 바와 같이 정의되거나, 잔기가 이들의 일반적 정의 또는 이전의 바람직한 화합물의 정의에 주어진 1개 또는 몇몇의 특정 잔기의 지시를 가질 수 있는 것이다. 바람직한 정의에서 주어진 정의 및 잔기의 특정 지시의 가능한 모든 배합물은 명백하게 본 발명의 제재이다.

[0424] 또한, 화학식 1의 바람직한 모든 화합물에 대하여, 이들의 모든 입체이성체 형태, 임의 비율로 이들이 혼합된 형태 및 생리적으로 허용되는 이들의 염 뿐만 아니라, 이들의 프로드럭은 명백하게 본 발명의 제재이다. 유사하게, 또한, 화학식 1의 바람직한 모든 화합물에서, 분자 내에 1회 이상 존재할 수 있는 모든 잔기는 서로 독립적이며, 동일하거나 상이할 수 있다.

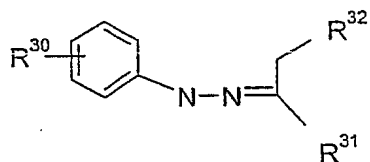
[0425] 화학식 1의 화합물은, 그 자체로 익히 공지되어 있고 당해 기술분야의 숙련가에 의해 식별되는 방법 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 1의 화합물의 제조에 적용될 수 있는 일반적인 합성방법에 사용하기 위한 출발 물질 또는 구성 단위는 당해 기술분야의 숙련가에게 용이하게 이용될 수 있다. 다수의 경우에, 이들은 시판되거나, 문헌에 기술되어 있다. 또한, 이들은 문헌에 기술된 방법과 유사하게, 또는 당해 출원서에 기술된 방법이나 유사한 방법에 의해 용이하게 이용가능한 전구체 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0426] 일반적으로, 화학식 1의 화합물은 화학식 1로부터 역합성으로 유도될 수 있는 2개 이상의 단편을 연결함으로써, 예를 들면, 수렴 합성과정으로 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 적합하게 치환된 출발 인돌 유도체는 화학식 1의 화합물의 제조시 구성 단위로서 사용된다. 이러한 인돌 유도체는, 시판되지 않는 경우, 익히 공지된 인돌 환 시스템 형성방법, 예를 들면, 피셔(Fisher) 인돌 합성, 마데룽(Madelung) 인돌 합성, 가스만(Gassman) 등에 의해 기술된 N-클로로아닐린과  $\alpha$ -케토설파이드로부터 출발하는 인돌 합성, 비של러(Bischler) 인돌 합성, 라이쎈트(Reissert) 인돌 합성 또는 네니체스쿠(Nenitzescu) 인돌 합성에 따라 제조될 수 있다. 적합한 전구체 분자를 선택함으로써, 이들 인돌 합성은, 목적하는 치환체 양식을 갖는 화학식 1의 분자에 최종적으로 도달하기 위해 이 후 화학적으로 개질될 수 있는 인돌 시스템의 각종 위치로 각종 치환체를 도입시킨다. 인돌의 화학적 성질 및 이들의 제조를 위한 합성방법에서의 다수의 세부항목 및 참조문헌이 나타날 수 있는 종합적인 관점의 하나로서, [참조: W. J. Houlihan (ed.), "Indoles, Part One", volume 25, 1972, out of the series "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger and E. C. Taylor (ed.), John Wiley & Sons]가 인용된다.

[0427] 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 출발 물질로서 적합한 시판중인 다수의 인돌 유도체의 예는 다음과 같다(나열된 산은 그 자체로 유리 산 및/또는 메틸 또는 에틸 에스테르로서 시판된다): 인돌-2-카복실산, 인돌-3-카복실산, 인돌-3-아세트산, 3-(3-인돌릴)-프로피온산, 인돌-2,3-디카복실산, 3-에톡시카보닐메틸-인돌-2-카복실산, 3-메틸-인돌-2-카복실산, 5-플루오로인돌-2-카복실산, 5-클로로-인돌-2-카복실산, 5-브로모-인돌-2-카복실산, 5-메톡시-인돌-2-카복실산, 5-하이드록시-인돌-2-카복실산, 5,6-디메톡시-인돌-2-카복실산, 4-벤질옥시-인돌-2-카복실산, 5-벤질옥시-인돌-2-카복실산, 6-벤질옥시-5-메톡시-인돌-2-카복실산, 5-메틸-인돌-2-카복실산, 5-에틸-인돌-2-카복실산, 7-메틸-인돌-2-카복실산, 4-메톡시-인돌-2-카복실산, 6-메톡시-인돌-2-카복실산, 4,6-디메톡시-인돌-2-카복실산, 4,6-디클로로-인돌-2-카복실산, 5-니트로-인돌-2-카복실산, 5-메틸설포닐-인돌-2-카복실산, 7-니트로-인돌-2-카복실산, 7-3급-부틸카보닐아미노-인돌-2-카복실산, 7-(3-트리플루오로-메틸벤조일아미노)-인돌-2-카복실산, 7-(4-메톡시페닐설포닐아미노)-인돌-2-카복실산, 5-브로모-3-메틸-인돌-2-카복실산, 3-(2-카복시에틸)-6-클로로인돌-2-카복실산.

[0428] 출발 인돌 유도체가 합성될 경우, 이는, 예를 들면, 위에서 언급된 익히 공지된 인돌 합성에 따라 행해질 수 있다. 이하에서, 이들은 간략하게 설명되나, 문헌에서 포괄적으로 논의된 표준방법이며 당해 기술분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있다.

[0429] 피셔 인돌 합성은, 예를 들면, 각종 방법에 의해 수득될 수 있는 하기 화합물 2의 페닐하이드라존의 산 환화를 포함한다.



[0430]

[0431]

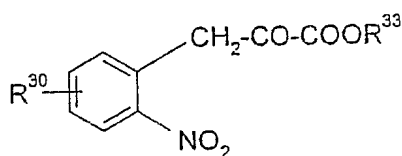
위의 화합물 2에서,

[0432]

$R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$  및  $n$ 은 각종 의미를 가질 수 있다. 수소 및 알킬 이외에,  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 특히, 에스테르 그룹 또는 메틸 또는 에틸 그룹, 또는 화학식 1의 화합물 중의 그룹  $R^2$  및/또는  $R^3$ 에서 발생하는  $(CH_2)_p$ -CO 잔기의 인돌 분자로 도입시키는 치환체로서 에스테르 그룹을 수반하는 2,2,2-트리플루오로에틸 그룹을 의미할 수 있다. 피서 합성에 따라 인돌 유도체의 합성을 기술하는 다수의 참조문헌의 일례로서, 위에서 언급한 하울리한(Houlihan)의 문헌 이외에, 다음의 문헌들이 언급된다: [참조: F.G. Salituro et al., J. Med. Chem. 33 (1990) 2944; N.M. Gray et al., J. Med. Chem. 34 (1991) 1283; J. Sh. Chikvaidze et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. (1991) 1508; S. P. Hiremath et al., Indian J. Chem. 19 (1980) 770; J. Bornstein, J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 1745; S. Wagaw, B. Yang and S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 121 (1999) 10251 or by Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa Y. Kamimura and M. Izaki, Heterocycles 22 (1984) 1211].

[0433]

라이썬트 인돌 합성은, 예를 들면, 하기 화합물 3의 *o*-니트로페닐피루브산 또는 이의 에스테르의 환원성 환화를 포함한다.



[0434]

[0435]

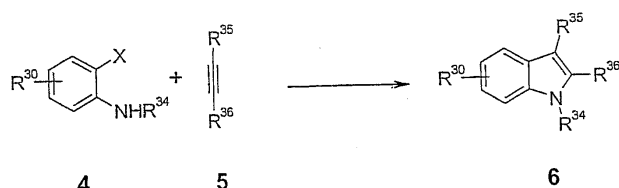
위의 화합물 3에서,

[0436]

그룹  $R^{30}$ 은 각종 의미를 가질 수 있으며, 벤젠 환의 모든 위치에 존재할 수 있다. 라이썬트 인돌 합성은 인돌-2-카복실산의 유도체를 야기한다. 화합물 3의 피루브산 유도체는 옥살산 에스테르와 치환된 *o*-니트로톨루엔과의 축합에 의해 수득될 수 있다. 참조문헌으로서, 위에서 언급된 하울리한의 문헌 이외에, 예를 들면, 문헌[참조: H. G. Lindwall and G. J. Mantell, J. Org. Chem. 18 (1953) 345 or by H. Burton and J. L. Stoves, J. Chem. Soc. (1937) 1726 or by W. Noland, F. Baude, Org. Synth Coll. Vol. V, J. Wiley, New York, (1973) 567]이 언급되었다.

[0437]

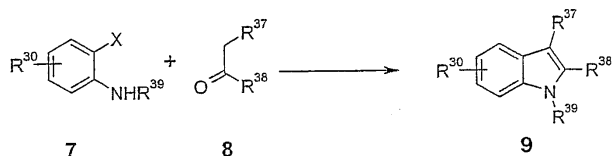
인돌 구조에 접근한 위치선택성을 획득하기 위한 또 다른 방법은 팔라듐 촉매 작용을 포함하며, 예를 들면, 화학식 4의 *o*-할로아닐린( $X = Cl, Br, I$ ) 또는 *o*-트리플루오로메탄설폰아닐린( $X = OTf$ )은 문헌[참조: J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Perez, M. Garcia-Martin, J. Gonzalez, J. Org. Chem. 61 (1996) 5805; or F. Ujjainwalla, D. Warner, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 5355 and furthermore A. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, Angew. Chem. 112 (2000) 2607; or R. Larock, E. Yum, M. Refvik, J. Org. Chem. 63 (1998) 7653; R. Larock, E. Yum, J. Am. Chem. Soc. 113 (1991) 6689; K. Roesch; R. Larock, J. Org. Chem. 66 (2001) 412]에 기술된 방법을 채택함으로써 몇몇 알킨을 사용하여 인돌로 환화될 수 있다.



[0438]

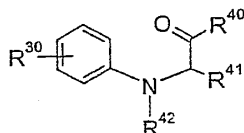
[0439]

또한, 인돌 구조물은 아래에 나타난 바와 같이, 문헌[참조: C. Chen, D. Liebermann, R. Larsen, T. Verhoeven and P. Reider J. Org. Chem. 62 (1997) 2676]에 기술된 방법을 채택하고 변경함으로써 팔라듐 촉매작용하여 각종 케톤을 사용하여 구축될 수 있다.



[0440]

[0441] 비설리 인돌 합성에 따르면, 예를 들어, 하기 화합물 10의  $\gamma$ -아닐리노케톤이 인돌 유도체로 환화될 수 있다.



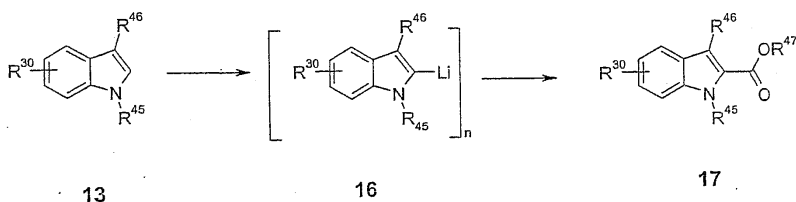
[0442]

[0443] 네니체스쿠 인돌 합성은 5-위치에 하이드록시 그룹을 수반하는 인돌-3-카복실산 유도체로의 유용한 경로를 제공한다. 이는 파라벤조퀴논과  $\gamma$ -아미노크로토네이트와의 반응, 예를 들면, 화학식 11 및 12의 화합물의 반응을 포함한다.



[0444]

[0445] 명확하게 치환된 인돌 유도체로의 추가의 경로는 인돌의 환원, 예를 들면, 수소화 또는 적합한 페닐에틸아민 유도체의 환화에 의해 용이하게 취득될 수 있는 2,3-디하이드로인돌(인돌린)을 통해 진행한다. 인돌린은 인돌 분자의 벤젠 핵으로의 이러한 반응에 의해 직접 도입될 수 없는 벤젠 핵으로 각종 치환체를 도입시키는 각종 친전자성 방향족 치환 반응을 겪을 수 있다. 이 때, 인돌린은, 예를 들면, 수소 수용체와 함께 클로라닐과 같은 시약 또는 팔라듐을 사용하여 상응하는 인돌로 탈수소화될 수 있다. 다시, 이들 합성의 세부항목이, 위에서 언급된 하울리한의 문헌에서 발견될 수 있다.



[0446]

[0447] 게다가, 2-H-인돌은 다음에 나타낸 바와 같이 문헌[참조: I. Hasan, E. Marinelli, L. Lin, F. Fowler, A. Levy, J. Org. Chem. 46 (1981) 157; T. Kline J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 505; J.-R. Dormoy, A. Heymes, Tetrahedron 49, (1993) 2885; E. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust, J.-Y. Merour, Tetrahedron 53 (1997) 3637]에 따라, 화학식 13의 인돌의 2-위치의 리튬화 및 이산화탄소 또는 알킬클로로포르메이트와의 후속 반응에 의해 상응하는 카복실산 또는 카복실산 에스테르로 전환될 수 있다.

[0448]  $R^{45}$  는 수소 또는 보호 그룹, 예를 들면, 벤젠설폰닐 또는 3급-부톡시카보닐을 의미한다.

[0449] 출발 물질 속의 치환체에 의존하여, 인돌 합성에서는 위치 이성체의 혼합물이 취득될 수 있으나, 예를 들면, 예비 HPLC와 같은 현대식 분리기술에 의해 분리될 수 있다.

[0450] 또한, 화학식 1의 인돌 환 시스템의 헤테로사이클릭 핵 및 벤젠 핵 내에 목적하는 치환체를 취득하기 위해, 인돌 합성 동안에 환 시스템으로 도입된 관능성 그룹은 화학적으로 개질될 수 있다. , 예를 들면, 2-위치 또는 3-위치에 수소 원자를 함유하는 인돌은 또한, 각각의 위치에 에스테르 그룹을 함유하는 인돌의 비누화 반응 및 후속 탈카복실화 반응에 의해 취득될 수도 있다. 2-위치 및 3-위치의 카복실산 그룹 및 아세트산 그룹은 카복실산의 쇄 연장을 위한 통상의 반응에 의해 이들의 동족체로 전환될 수 있다. 할로겐 원자는, 예를 들면, 문헌[참조: J. C. Powers, J. Org. Chem. 31 (1966) 2627]에 기술된 방법과 유사하게 각각의 인돌리논을 오염화인과 같은 할로겐화제와 반응시킴으로써 2-위치 또는 3-위치로 도입될 수 있다. 이러한 합성을 위한 출발 인돌리

논은 2-아미노페닐 아세트산으로부터 수득될 수 있다. 3-위치에 할로젠 치환체를 함유하는 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 출발 인돌 유도체는 또한, 다음과 같은 문헌에 기술된 방법에 따라 수득될 수도 있다. 3-위치의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 유도체의 불화반응을 위해, N-플루오로-2,4,6-트리메틸피리디늄 트리플레이트를 시약으로 선택한다[참조: T. Umamoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 8563]. 벤젠 속의 설푸릴 클로라이드와의 반응에 의한 3-위치의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르의 염소화는 3-클로로-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르를 수득하며[참조: Chem. Abstr. 1962, 3441i-3442b], NCS에 의해 동일한 생성물이 수득될 수 있다[참조: D. Comins, M. Killpack, Tetrahedron Lett. 33 (1989) 4337; M. Brennan, K. Erickson, F. Szmlac, M. Tansey, J. Thornton, Heterocycles 24 (1986) 2879]. 3-위치의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 유도체의 브롬화는 NBS와의 반응에 의해 성취될 수 있다[참조: M. Tani, H. Ikegami, M. Tashiro, T. Hiura, H. Tsukioka, Heterocycles 34 (1992) 2349]. 위에서 기술한 방법과 유사하게, NIS는 3-위치의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 유도체의 요오드화에 효과적으로 사용될 수 있다. 더욱이, 3-위치의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 유도체의 요오드화에서는 요오드의 사용이 효과적이다[참조: T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka Chem. Pharm. Bull. 36 (1988) 2248].

[0451] 특히, 인돌 환 시스템 내에 존재하는 그룹은 각종 반응에 의해 개질될 수 있으며, 따라서 목적하는 잔기  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  및  $R^{1e}$ 가 수득된다. , 예를 들면, 니트로 그룹은 각종 환원제, 예를 들면, 설파이드, 디티오나이트, 복합 수소화물을 사용하거나 촉매 수소화반응에 의해 아미노 그룹으로 환원될 수 있다. 니트로 그룹의 환원은 또한 화학식 1의 화합물의 합성의 후속 단계에서 수행될 수도 있으며, 니트로 그룹의 아미노 그룹으로의 환원은 또한, 예를 들면, 시아노 그룹과 같은 그룹과 황화수소와의 반응시 또는 그룹의 수소화반응시, 또 다른 관능성 그룹 위에서 수행되는 반응과 동시에 일어날 수도 있다. 잔기  $R^{1a-e}$ 를 도입하거나 유도하기 위해, 이때 아미노 그룹은, 예를 들면, (치환된) 알킬 할로겐나이드와의 반응 또는 카보닐 화합물의 환원 아미노화반응에 의해 알킬화의 표준방법에 따르거나, 예를 들면, 산 클로라이드, 무수물, 활성화된 에스테르 등의 활성화된 카복실산 유도체와의 반응 또는 활성화제의 존재하에 카복실산과의 반응에 의해 아실화의 표준방법에 따르거나, 예를 들면, 설포닐 클로라이드와의 반응에 의해 설포닐화의 표준방법에 따라 개질될 수 있다. 카복실산, 카복실산 클로라이드 또는 카복실산 에스테르는 문헌[참조: F. Santangelo, C. Casagrande, G. Norcini, F. Gerli, Synth. Commun. 23 (1993) 2717; P. Beswick, C. Greenwood, T. Mowlem, G. Nechvatal, D. Widdowson, Tetrahedron 44 (1988) 7325; V. Collot, M. Schmitt, P. Marwah, J. Bourguignon, Heterocycles 51 (1999) 2823]에 기술된 방법에 의해 도입될 수 있다. 인돌 구조물 내에 존재하는 -트리플레이트 또는 노나플레이트를 통한- 할로젠 또는 하이드록시 그룹 또는 -이의 디아조늄 염을 통한- 1급 아민 또는 상응하는 주석 또는 보론산으로의 상호전환 후, 예를 들면, -CN, -CF<sub>3</sub>, 에테르, 산, 에스테르, 아미드, 아민, 알킬-과 같은 기타 각종 관능성 그룹 또는, 전이금속, 즉 팔라듐 또는 니켈 촉매 또는 구리 염 및 다음에 언급된 예시의 시약에 의해 매개된 아릴 그룹으로 전환될 수 있다[참조: F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1999), 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem, 37 (1994), 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klapars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973].

[0452] 벤젠 핵 속에 존재하는 에스테르 그룹은 상응하는 카복실산으로 가수분해될 수 있으며, 이는 활성화된 후, 표준 상태하에서 아민 또는 알콜과 반응할 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에테르 그룹, 예를 들면, 벤질옥시 그룹 또는 기타 용이하게 분해가능한 에테르 그룹은 분해되어 기타 그룹에 의해 하이드록시 그룹을 치환시키는 각종 제제, 예를 들면, 에테르화제 또는 활성화제와 반응할 수 있는 하이드록시 그룹을 제공할 수 있다. 황 함유 그룹이 유사하게 반응할 수 있다.

[0453] 평행 합성 방법론의 적용에 의해 인돌 환 시스템에 결합된 그룹  $R^{50}$  또는  $R^8$ 을 개질시키기 위한 합성과정 중, 각종 반응 이외에, 팔라듐 또는 구리 염 촉매 작용이 매우 유용할 수 있다. 이러한 반응은, 예를 들면, 문헌[참

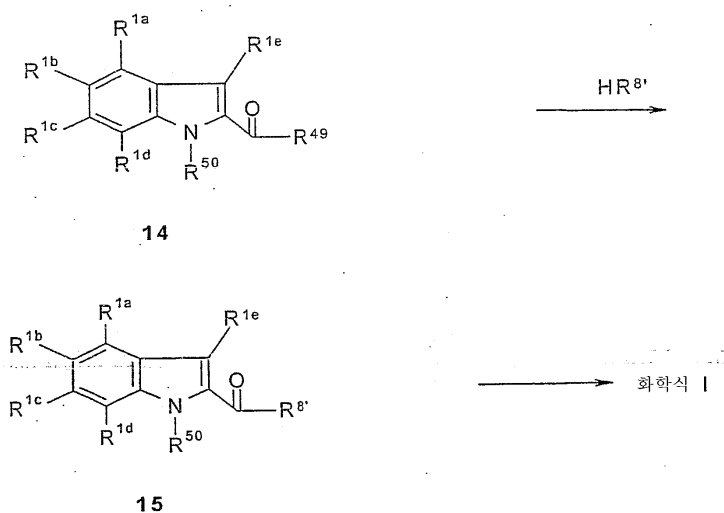
조: F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110 (1998), 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65 (2000) 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; A. Klaspars, X. Huang, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 7421; F. Kwong, A. Klaspars, S. Buchwald, Org. Lett. 4 (2002) 581; M. Wolter, G. Nordmann, G. Job, S. Buchwald, 4 (2002) 973)]에 기술되어 있다.

[0454] 더욱이, 앞서 언급된 관능성 그룹을 전환시키는 반응은 일반적으로, 유기 화학 문헌[참조: M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001] 및 조약[참조: Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, or R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" Wiley-VCH, 2<sup>nd</sup> ed (1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996]에 광범위하게 기술되어 있는데, 여기서 반응의 세부항목 및 제1 출처 문헌을 찾아볼 수 있다. 당해 경우에 있어서 관능성 그룹이 인돌 환에 결합되어 있다는 사실로 인하여, 이는 어떤 경우에서도, 구체적으로 반응 조건에 적응시키거나, 원칙적으로 전환반응에 사용될 수 있는 각종 시약으로부터 특정 시약을 선택하거나, 그렇지 않으면, 목적하는 전환율을 달성하기 위한 구체적인 척도를 취하고, 예를 들어 보호 그룹 기술을 사용하는 것이 필요해질 수 있다. 그러나, 이러한 경우의 적합한 반응의 변형 및 반응 조건의 발견은 당해 기술 분야의 숙련자에게 문제가 되지 않는다.

[0455] 화학식 1의 화합물 중의 인돌 환의 1-위치의 잔기 및 인돌 환의 2-위치 및/또는 3-위치에 존재하는 COR<sup>8</sup> 그룹에 존재하는 구조 성분은 그 자체로 당해 기술분야의 숙련자에게 익히 공지되어 있는 방법을 사용하여 아래의 개요와 같은 평행 합성 방법론을 사용하여 연속반응 단계에 의해 위의 개요와 같이 수득가능한 출발 인돌 유도체로 도입될 수 있다.

[0456] 잔기 R<sup>8'</sup>은, 예를 들면, 화학식 14의 상응하는 카복실산을 화학식 HR<sup>8'</sup>의 화합물, 즉 화학식 HN(R<sup>1'</sup>)R<sup>2'</sup>-V-G-M의 아민과 축합시켜 화학식 15의 화합물을 수득함으로써 화학식 14에 도입될 수 있다. 이런 식으로 수득된 화학식 15의 화합물은 목적하는 최종 그룹을 이미 함유할 수 있다. 즉, 그룹 R<sup>8'</sup> 및 R<sup>50</sup>은 화학식 1에서 정의한 바와 같은 그룹 -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>-V-G-M 및 R<sup>0</sup>-Q-일 수 있거나, 차후에 이런 식으로 수득된 화학식 15의 화합물에서 임의로 잔기 또는 잔기 R<sup>8'</sup> 및 잔기 R<sup>50</sup>은 각각 잔기 -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>-V-G-M 및 R<sup>0</sup>-Q-로 전환되어 화학식 1의 목적하는 화합물을 수득한다.

[0457] 반응식 1



[0458]

[0459] 따라서, 잔기  $R^{8'}$  및 여기에 함유된 잔기  $R^{1'}$  및  $R^{2'}-V-G-M$ 은 각각 위에서 제공된  $R^1$  및  $R^2-V-G-M$ 의 표시를 가질 수 있거나, 잔기  $R^{1'}$  및  $R^{2'}-V-G-M$  이외에, 관능성 그룹은 또한 차후에 최종 그룹  $R^1$  및  $R^2-V-G-M$ 으로 변형될 수 있는 그룹 형태로 존재할 수도 있다. 즉, 관능성 그룹은 전구체 그룹 또는 유도체 형태, 예를 들면, 보호된 형태로 존재할 수 있다. 화학식 1의 화합물을 제조하는 동안, 각각의 합성 단계에서 원치않는 반응이나 부반응을 감소시키거나 방지하는 관능성 그룹을, 나중에 목적하는 관능성 그룹으로 전환되는 전구체 그룹의 형태로 도입시키거나, 합성 문제에 적합한 보호 그룹 방법에 의해 관능성 그룹을 일시적으로 차단하는 것이 일반적으로 유리하거나 필요할 수 있다. 이러한 방법은 당해 기술분야의 숙련자에게 익히 공지되어 있다[참조: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, or P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994]. 전구체 그룹의 예로서, 이후 단계에서 카복실산 유도체로 또는 환원에 의해 아미노메틸 그룹으로 변형될 수 있는 니트로 그룹 및 시아노 그룹, 또는 촉매 수소화반응과 같은 환원에 의해 아미노 그룹으로 변형될 수 있는 니트로 그룹이 언급될 수 있다. 보호 그룹은 또한 고체 상의 의미를 가질 수 있으며, 고체 상으로부터의 분해는 보호 그룹의 제거를 의미한다. 이러한 기술의 사용은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있다[참조: Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000]., 예를 들면, 페놀성 하이드록시 그룹은 보호 그룹으로서 기능할 수 있는 트리틸폴리스티렌 수지에 결합될 수 있으며, 분자는 합성의 후속 단계에서 TFA를 사용한 처리에 의해 당해 수지로부터 분해된다.

[0460] 화학식 14 및 화학식 15의 화합물 중의 잔기  $R^{50}$ 은 화학식 1의 목적하는 표적 분자에 최종적으로 존재하는, 위에서 정의된 바와 같은 그룹  $-Q-R^0$ 을 의미할 수 있거나, 이는 차후에 그룹  $-Q-R^0$ 으로 변형될 수 있는 그룹, 예를 들면, 관능성 그룹이 보호된 형태로 존재하는 그룹  $-Q-R^0$ 의 전구체 그룹 또는 유도체일 수 있거나, 또는  $R^{50}$ 은 수소 원자 또는 인돌 환의 질소 원자에 대한 보호 그룹일 수 있다. 유사하게, 화학식 14 및 화학식 15의 잔기  $R^{1e}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  및  $R^{1d}$ 는 위에서 정의된 바와 같이 화학식 1의  $R^7$ ,  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^4$ , 및  $R^3$ 의 상응하는 정의를 가지나, 화학식 1의 화합물의 합성에 대하여, 이들 잔기는 또한, 원칙적으로 화학식 14의 화합물을 화학식  $HR^{8'}$ 의 화합물과 축합시켜 전구체 그룹의 형태 또는 보호된 형태로 화학식 15의 화합물을 제공하는 단계에서 존재할 수도 있다.

[0461] 동일하거나 상이할 수 있는 화학식 14의 화합물 중의 잔기  $R^{49}$ 는, 예를 들면, 하이드록시 또는  $(C_1-C_4)$ -알콕시일 수 있다. 즉, 화학식 14의 화합물 중에 존재하는 그룹  $COR^{49}$ 는, 예를 들면, 화학식 1의 화합물 중의 그룹  $COR^8$ 일 수 있는 유리 카복실산 또는 이의 에스테르, 예를 들면, 알킬 에스테르일 수 있다. 그룹  $COR^{49}$ 는 또한 화학식  $HR^{8'}$ 의 화합물을 사용하여 아마이드 형성, 에스테르 형성 또는 티오에스테르 형성시키는 카복실산의 기타 임의의 활성화된 유도체일 수도 있다. 그룹  $COR^{49}$ 는, 예를 들면, 산 클로라이드, 치환된 페닐 에스테르와 같은 활성화된 에스테르, 이미다졸리드와 같은 아졸리드, 아지드 또는 혼합된 무수물, 예를 들면, 카본산 에스테르 또는 설폰산과 혼합된 무수물일 수 있으며, 유도체는 표준방법에 의해 카복실산으로부터 모두 제조될 수 있고, 표준 조건하에 아민, 알콜 또는 화학식  $HR^{8'}$ 의 머캡탄과 반응할 수 있다. 화학식 14의 화합물 중의  $COR^{49}$ 를 나타내는 카복실산 그룹  $COOH$ 는, 예를 들면, 표준 가수분해 방법에 의한 인돌 합성 동안에 인돌 시스템으로 도입된 에스테르 그룹으로부터 수득될 수 있다.

[0462] 그룹  $COR^8$ 이 에스테르 그룹인 화학식 1의 화합물은 또한, 통상의 에스테르화 반응, 예를 들면, 산 촉매 작용하의 산과 알콜과의 반응 또는 알킬 할로겐화물과 같은 친전자체를 사용한 카복실산 염의 알킬화에 의해, 또는 또 다른 에스테르로부터의 에스테르 교환반응에 의해,  $COR^{49}$ 가 카복실산 그룹인 화학식 14의 화합물로부터 제조될 수도 있다. 그룹  $COR^8$ 이 아마이드 그룹인 화학식 1의 화합물은 통상의 아민화 반응에 의해  $COR^{49}$ 가 카복실산 그룹 또는 이의 에스테르인 화학식 14의 화합물 및 아민으로부터 제조될 수 있다. 특히, 아마이드 제조에 대하여,  $COR^{49}$ 가 카복실산 그룹인 화학식 14의 화합물은 표준 조건하에 펩티드 합성에 사용되는 통상의 결합 시약에 의해 아민인 화학식  $HR^{8'}$ 의 화합물과 축합될 수 있다. 이러한 결합 시약은, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 디이소프로필카보디이미드와 같은 카보디이미드, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 유사한 시약과 같은 카보닐디아졸, 프로필포스포산 무수물, 0-((시아노-(에톡시카보닐)-메틸렌)아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU), 디에틸포스포릴 시아나이드(DEPC) 또는 비스-(2-옥소-3-옥사졸리딘)-포스포릴

클로라이드(BOP-Cl) 및 기타 다수의 것들이 있다.

[0463] 화학식 1의 인돌 내에 존재하는 잔기  $-Q-R^0$ , 화학식 14의 인돌 내에 존재하는 잔기  $R^{50}$ , 또는 잔기  $-Q-R^0$  또는  $R^{50}$  내의 관능성 그룹이 보호된 형태 또는 전구체 그룹의 형태로 존재하는 잔기가 선행 단계 동안, 예를 들면, 인돌 핵의 합성 동안에 아직 도입되지 않은 경우, 이들 잔기는, 예를 들면, 헤테로사이클의 환 질소 원자의 N-알킬화, 환원성 아민화, N-아릴화, N-아실화 또는 N-설폰닐화에 대하여 당해 기술분야의 숙련가에게 익히 공지되어 있는 통상의 문헌 방법에 의해 인돌 시스템의 1-위치로 도입될 수 있다. 이러한 반응에 사용될 출발 인돌 유도체는 1-위치에 수소 원자를 함유한다. 환 질소 원자의 N-알킬화는, 예를 들면, 표준 조건하에, 바람직하게는 염기의 존재하에, 화학식  $LG-Q-R^0$  또는 화학식  $R^{50}-LG$ 의 화합물[여기서, 이 경우에 그룹 LG에 결합된 그룹 Q 또는 그룹  $R^{50}$  내의 원자는 알킬 잔기의 지방족 탄소 원자이며, LG는 이탈 그룹, 예를 들면, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로젠, 또는 토실옥시, 메실옥시 또는 트리플루오로메틸설폰닐옥시와 같은 설폰닐옥시 그룹이다]의 알킬화를 사용하여 수행될 수 있다. LG는, 예를 들면, 또한, 알킬화 반응을 수행하기 위해, 통상의 활성화제에 의해 활성화되는 하이드록시 그룹일 수 있다. A가 직접 결합이고 방향족 그룹이 인돌 시스템의 1-위치에 직접 결합된 화합물을 제조하기 위해, 통상의 아릴화 방법이 사용될 수 있다. , 예를 들면, 알킬 플루오로벤조에이트 또는 4-플루오로페닐 메틸 설펜과 같은 아릴 플루오라이드가 아릴화제로서 사용될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들면, 문헌[참조: S. Stabler, Jahangir, Synth. Commun. 24 (1994) 123; I. Khanna, R. Weier, Y. Yu, X. Xu, F. Koszyk, J. Med. Chem. 40 (1997) 1634]에 기술되어 있다. 또한, 각종 치환된 아릴 요오드 화물, 아릴 브롬화물 또는 아릴 트리플레이트는 문헌[참조: R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem, 32 (1989) 437; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem, 24 (1987) 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 51 (1995) 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2 (2000) 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998) 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64 (1999) 5575]에 따른 구리 염 또는 팔라듐 매개된 반응에서 인돌 시스템의 1-위치에서 아릴화제로서 기능할 수 있다. 게다가, 이러한 아릴화는 또한, 예를 들면, 문헌[참조: W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55 (1999) 12757]에 의해 입증된 바와 같이 광범위한 치환된 아릴 보론산의 반응에 의해 성취될 수도 있다.

[0464] 합성 중에, 반응을 가속화시키거나, 촉진시키거나, 가능하게 하기 위해 마이크로파를 보조적으로 사용하는 것이 유리하거나 다수의 경우에 한층 요구될 수 있다. 몇몇 반응이, 예를 들면, 문헌[참조: J. L. Krstenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development., 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403]에 기술되어 있다.

[0465] 바람직한 방법은 실시예에 기술된 것들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0466] 본 발명의 화합물은 혈액 응고 효소 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 활성을 억제하는 세린 프로테아제 억제제이다. 특히, 이들은 인자 Xa의 매우 활성적인 억제제이다. 이들은 실질적으로 억제가 요구되지 않는 기타 프로테아제의 활성을 억제하지 않을 만큼의 특정 세린 프로테아제 억제제이다. 화학식 1의 화합물의 활성은, 예를 들어, 하기 분석 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기타 분석으로 측정될 수 있다. 인자 Xa 억제에 대하여, 본 발명의 바람직한 양태는 부수적인 인자 VIIa 억제를 사용하거나 사용하지 않고 아래에 기술된 분석에서 측정된 바와 같이 인자 Xa 억제에 대하여  $K_i \leq 1$ 을 갖고, 바람직하게는 (동일한 농도의 억제제를 사용하여) 억제에 요구되지 않는 섬유소용해 및 응고에 포함된 기타 프로테아제의 활성을 실질적으로 억제하지 않는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 프로트롬비나제 착물 내에서도 가용성 구성단위로서 직접적으로, 또는 프로트롬비나제 착물로 인자 Xa의 수거를 억제함으로써 간접적으로 인자 Xa 촉매 활성을 억제한다.

[0467] 본 발명은 또한, 약제(또는 약물)로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이들의 프로드럭, 및 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제하거나, 혈액 응고, 염증 반응 또는 섬유소 용해에 영향을 미치거나, 위에서 언급되거나 아래에 언급되는 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약제, 예를 들면, 심장혈관계 질환, 혈전색전증 또는 재발협착증을 치료하거나 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이들의 프로드럭의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제하거나, 혈액 응고 또는 섬유소용해에 영향을 미치거나, 위에서 언급되거나 아래에 언급되는 질병을 치료하거나 예방하기 위한, 예를 들면, 심장혈관계 질환, 혈전색전증 또는 재발협착증을 치료하거나 예방하는 데 사용하기 위한 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염

및/또는 이들의 프로드럭의 용도, 및 당해 치료 및 예방방법을 포함하는 이러한 목적을 추구하는 처리방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 통상의 약제학적으로 허용되는 담체, 즉 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 물질 또는 부형제 및/또는 보조 물질 또는 첨가제 이외에, 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이들의 프로드럭 하나 이상을 유효량으로 함유하는 약제학적 제제(또는 약제학적 조성물)에 관한 것이다.

[0468] 본 발명은 또한 질병 상태, 예를 들면, 이상 혈전 형성, 급성 심근경색증, 불안정한 앵기나, 혈전색전증, 혈전 용해 치료 또는 경피 경혈관확장술과 관련된 급성 혈관 폐쇄, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 하복부 하지의 정맥에서 발생하는 병리학적 혈전 형성, 슬관절 및 고관절 수술, 폐 혈전색전증, 또는 폐혈 쇼크, 특정 바이러스 감염 또는 암 질환이 진행되는 동안의 혈관계에서 발생하는 파종성 전신 혈관내 응고증의 치료에 관한 것이다.

[0469] 화학식 1의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이들의 프로드럭은 치료 또는 예방을 위한 약제로서 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 사람에게 투여될 수 있다. 이들은 자체적으로 투여되거나, 서로 함께 혼합된 혼합물 또는 장 또는 비경구 투여를 허용하는 약제학적 제제의 형태로 투여될 수 있다.

[0470] 약제는, 예를 들면, 환제, 정제, 라커 정제, 제피 정제, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 시럽, 유화액, 현탁액 또는 에어로졸 혼합물 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한, 예를 들면, 좌약 형태로 직장으로, 주사 용액 또는 주입 용액, 마이크로캡슐, 이식물 또는 봉(rod) 형태로 비경구적, 예를 들면, 정맥내, 근내 또는 피하로, 또는, 예를 들면, 연고, 용액 또는 팅크제 형태로 경피 또는 국소적으로, 또는 에어로졸 또는 코 스프레이 형태의 다른 방식으로 수행될 수도 있다.

[0471] 본 발명에 따른 약제학적 제제는 그 자체로 공지된 방식으로 제조되고 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙하며, 화학식 1의 화합물(들) 및/또는 생리학적으로 허용되는 이(들)의 염 및/또는 이(들)의 프로드럭 이외에 약제학적으로 허용되는 불활성 무기 및/또는 유기 담체가 사용된다. 환제, 정제, 제피 정제 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위해, 예를 들면, 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염 등을 사용하는 것이 가능하다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌약의 담체는, 예를 들면, 지방, 왁스, 반고체 및 액상 폴리올, 천연 오일 또는 경화 오일 등이다. 용액, 예를 들면, 주사 용액, 또는 유화액 또는 시럽의 제조에 적합한 담체는, 예를 들면, 물, 식염수, 알콜, 글리세롤, 폴리올, 수크로스, 전화당, 글루코스, 식물성 오일 등이다. 마이크로캡슐, 이식물 또는 봉에 적합한 담체는, 예를 들면, 글리콜산과 락트산의 공중합체이다. 약제학적 제제는 일반적으로 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이들의 염 및/또는 이들의 프로드럭을 약 0.5 내지 90중량% 함유한다. 약제학적 제제 중의 화학식 1의 활성 성분 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이의 프로드럭의 양은 일반적으로 0.5 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500mg이다.

[0472] 화학식 1의 활성 성분 및/또는 이들의 생리적으로 허용되는 염 및/또는 프로드럭 및 담체 물질 이외에, 약제학적 제제는 첨가제, 예를 들면, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 습윤제, 안정화제, 유화제, 방부제, 감미료, 착색제, 향미제, 방향제, 증점제, 희석제, 완충 물질, 용매, 가용화제, 데포(depot) 효과를 달성하기 위한 제제, 삼투압을 변경하기 위한 염, 피복제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이들의 프로드럭을 2개 이상 함유할 수도 있다. 약제학적 제제가 화학식 1의 화합물을 2개 이상 함유하는 경우, 개개의 화합물의 선택은 약제학적 제제의 구체적인 총체적 약리학적 윤곽을 목적으로 할 수 있다. , 예를 들면, 보다 짧은 기간의 작용을 갖는 매우 효능있는 화합물은 보다 낮은 효능의 장시간 작용하는 화합물과 배합될 수 있다. 화학식 1의 화합물 중의 치환체의 선택에 대해 허용되는 융통성은 화합물의 생물학적 및 물리화학적 특성에 걸쳐서 다량으로 조절함으로써, 이와 같은 목적하는 화합물을 선택한다. 더욱이, 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및/또는 이의 프로드럭 이외에, 약제학적 제제는 또한 기타 치료학적 또는 예방학적 활성 성분을 하나 이상 함유할 수도 있다.

[0473] 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제제로서, 화학식 1의 화합물, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이들의 프로드럭은 일반적으로, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 활성이 역할을 다하거나 목적하지 않은 범위를 갖거나, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 억제하거나 이들의 활성을 감소시킴으로써 유리하게 영향받을 수 있는 상태의 치료 및 예방, 또는 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제 또는 이들의 활성 감소가 의사에 의해 요구되는 예방, 완화 또는 치료에 적합하다. 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 억제가 혈액 응고 및 섬유소용해에 영향을 미치므로, 화학식 1의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이들의 프로드럭은 일반적으로, 혈액 응고의 감소, 또는 혈액 응고 시스템의 활성이 역할을 다하거나 목적하지 않은 범위를 갖거나, 혈액 응고를 감소시킴으로써 유리하게 영향받을 수 있는 상태의 치료 및 예방, 또는 혈액 응고 시스템의 활성 감소가 의사에 의해 요구되는 예방, 완화

또는 치료에 적합하다. 따라서, 본 발명의 구체적인 주제는 화학식 1의 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭 및 이의 약제학적 제제를 유효량 투여함으로써, 특히 개인에게 있어서 원치않는 혈액 응고를 감소시키거나 억제하는 것이다.

[0474] 화학식 1의 화합물이 유리하게 사용될 수 있는 상태는, 예를 들면, 심장혈관계 질환, 혈전색전증 또는, 예를 들면, 감염 또는 수술과 관련된 합병증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 염증 반응을 감소시키기 위해 사용될 수도 있다. 치료 또는 예방을 위해 화학식 1의 화합물이 사용될 수 있는 특정 질환의 예로, 심장 질환, 심근경색증, 협심증, 혈관 재발협착증, 예를 들면, PTCA와 같은 혈관성형술에 따른 재발협착증, 성인 호흡곤란증후군, 다기관 기능상실, 뇌졸중 및 파종혈관내 응고 질환을 들 수 있다. 수술과 관련된 합병증의 예로, 수술에 의해 발생할 수 있는 심정맥 및 근위 정맥 혈전증과 같은 혈전증을 들 수 있다. 이들의 약리학적 활성 관점에서, 본 발명의 화합물은 기타 항응고제, 예를 들면, 헤파린을 대체하거나 보충할 수 있다. 본 발명의 화합물의 사용은, 예를 들면, 기타 항응고제와 비교하면 비용이 절감될 수 있다. 화학식 1의 화합물을 사용하는 경우, 투여량은 광범위하게 변화될 수 있으며, 의사들에게 통상적으로 공지되어 있듯이, 각각의 개인의 경우에 있어서 개인의 상태에 적합하도록 한다. 이는, 예를 들면, 사용될 특정 화합물, 치료될 질병의 특징 및 중증도, 투여 방식 및 계획, 치료될 질환이 급성인지 만성인지의 여부, 또는 예방이 수행되었는지의 여부에 따라서 달라진다. 적합한 투여량은 의학분야에 익히 공지되어 있는 임상적 접근법을 사용하여 구축될 수 있다. 일반적으로, 체중이 약 75kg인 성인에게서 목적하는 결과를 달성하기 위한 일일 투여량은 0.01mg/kg 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1mg/kg 내지 50mg/kg, 특히 0.1mg/kg 내지 10mg/kg이다(각각의 경우에, 체중 kg당 mg). 일일 투여량은, 특히 상대적으로 대량 투여되는 경우, 수 회, 예를 들면, 2, 3 또는 4회로 나누어 투여될 수 있다. 어느 때와 같이, 이는 개인의 거동에 따라, 나타낸 일일 투여량 이상 또는 이하로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0475] 화학식 1의 화합물은 또한 개인의 외부에서 항응고제로서 사용될 수도 있다. , 예를 들면, 본 발명의 유효량의 화합물은 혈액 샘플의 응고를 방지하기 위해 새로이 추출한 혈액 샘플과 접촉할 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물 및 이의 염은, 예를 들면, 시험관내 진단에서 진단 목적으로 사용되며, 생화학적 조사에서 보조제로서 사용될 수 있다. , 예를 들면, 화학식 1의 화합물은 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa의 존재를 확인하거나, 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa를 실질적으로 정제된 형태로 분리시키기 위해 분석에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 방사성 동위원소로 라벨링될 수 있으며, 이 후 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa에 결합된 라벨링된 화합물은 특정 라벨을 검출하기에 유용한 일상의 방법을 사용하여 검출된다. 따라서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 염은, 생체내, 시험관내 또는 생체외에서 인자 Xa 및/또는 인자 VIIa 활성의 위치 또는 양을 검출하기 위해 탐침으로서 사용될 수 있다.

[0476] 더욱이, 화학식 1의 화합물은, 예를 들면, 치환체의 도입 또는 관능성 그룹의 개질에 의해 화학식 1의 화합물로부터 수득될 수 있는, 기타 화합물, 특히 기타 약제학적 활성 성분을 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있다.

[0477] 본 발명에 유용한 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 절차는 이하에 주어진 실시예에 나타난다. 본 발명의 각종 양태의 설명 및 실제 방법 둘 다가 적절하게 기술되어 있다. 다음의 실시예들은 단지 본 발명을 설명하려는 것이지, 이의 범위나 진의를 한정하려는 것이 아니다. 당해 기술분야의 숙련가들은 실시예에 기술된 조건 및 방법의 공지된 변화가 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0478] 본 발명의 각종 양태의 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 변화가 본원에 기재되어 있는 발명내에 포함되는 것으로 이해된다. 따라서, 이하의 실시예는 본 발명을 설명하려는 것이지 제한하려는 것이 아니다.

[0479] 실시예

[0480] 화합물 합성의 최종 단계에서, 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 산이 사용된 경우, 예를 들면, 트리플루오로아세트산이 사용되어 tBu 그룹을 제거한 경우, 또는 화합물이, 후처리 방법, 예를 들면, 동결건조 공정의 세부항목에 의존하여, 몇몇 경우에, 이러한 산을 함유한 용리액을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제된 경우, 화합물은 사용된 산의 염 형태, 예를 들면, 아세트산 염 또는 트리플루오로아세트산 염 또는 염산 염의 형태로 부분적으로 또는 완전하게 수득되었다.

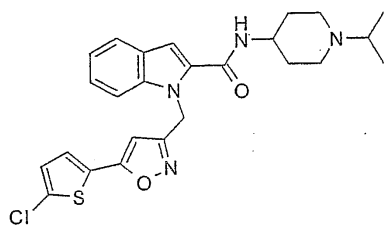
[0481] 사용된 약어:

[0482] 3급-부틸 tBu

|        |                                        |        |      |
|--------|----------------------------------------|--------|------|
| [0483] | 2,2'-비스(디페닐포스히노-1,1'-비나프틸              | Binap  |      |
| [0484] | 비스-(옥소-3-옥사졸리디닐)-포스포릴 클로라이드            | BOP-Cl |      |
| [0485] | 비벤질리덴아세톤                               |        | dba  |
| [0486] | 디사이클로헥실-카보디이미드                         | DCC    |      |
| [0487] | 디클로로메탄                                 | DCM    |      |
| [0488] | 디에틸포스포릴 시아나이드                          | DEPC   |      |
| [0489] | 4-디메티아미노피리딘                            | DMAP   |      |
| [0490] | N,N-디메틸포름아미드                           | DMF    |      |
| [0491] | 디메틸설폭사이드                               |        | DMSO |
| [0492] | 에틸-디이소프로필-아민                           | DIPEA  |      |
| [0493] | 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센                    | DPPF   |      |
| [0494] | O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄- |        |      |
| [0495] | 헥사플루오로포스페이트                            | HATU   |      |
| [0496] | N-브로모석신이미드                             | NBS    |      |
| [0497] | N-클로로석신이미드                             | NCS    |      |
| [0498] | N-요오도석신이미드                             | NIS    |      |
| [0499] | N-에틸모르폴린                               | NEM    |      |
| [0500] | 메탄올                                    | MeOH   |      |
| [0501] | 실온                                     |        | RT   |
| [0502] | 테트라하이드로푸란                              | THF    |      |
| [0503] | 트리플루오로아세트산                             | TFA    |      |
| [0504] | O-((에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노)-                 |        |      |
| [0505] | N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트         | TOTU   |      |

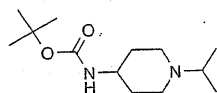
[0506] 실시예 1:

1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0507]

[0508] (i) (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르



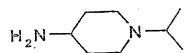
[0509]

[0510] 메탄올 15ml 속의 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 5.0g의 용액에, 아세톤 7.34ml, Na(CN)BH<sub>3</sub> 3.14g 및 아세트산 0.3ml를 가했다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 물 30ml와 에

틸 아세테이트 30ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액과 물로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 4.8g MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e= 243.

[0511] (ii) 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민

[0512]



[0513]

메탄올 15ml 속의 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 4.8g에, 메탄올성 염산(8M) 20ml를 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 나서, 톨루엔으로 2회 공증발시킴으로써 잔류성 휘발물을 제거하여 생성물을 수득하였다. 수율: 5.42g MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e= 143.

[0514]

(iii) 1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

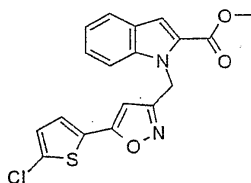
[0515]

1H-인돌-2-카복실산 2g을 메탄올성 염산(8M) 15ml 속에 용해시키고, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 톨루엔 10ml로 2회 공증류시켜 잔류성 휘발물을 제거하였다. 잔존하는 담황색 고체를 추가의 정제없이 후속 반응시켰다. 수율: 2.3g

[0516]

(iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[0517]



[0518]

DMF 2ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 244.2mg의 용액에, 수소화나트륨(오일 속에서 60%) 52.2mg을 실온에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, (문헌[참조: Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조된) 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 500mg을 가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 후속 냉각시키고 물 5ml를 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 추가의 정제없이 직접 후속 비누화반응시켰다. 수율: 288mg MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e= 373.

[0519]

(v) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산

[0520]

THF 10ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 288mg의 용액에, 물 3ml 및 수산화리튬 일수화물 57.0mg을 가했다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축된 염산 절반으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 수거하고 물 3ml로 세척하였다. 생성물은 감압하에 건조된 백색 고체로서 수득되었다. 수율: 253 mg MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e= 359, 클로로 패턴.

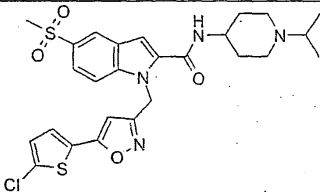
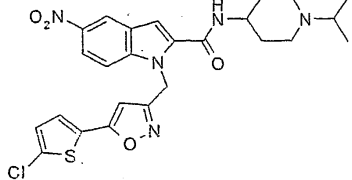
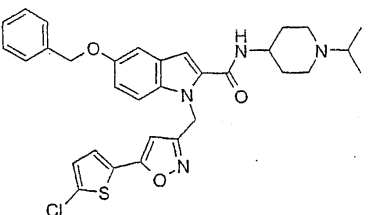
[0521]

(vi) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

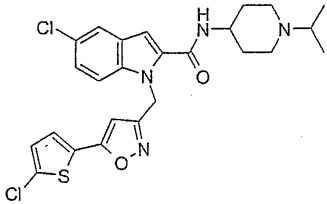
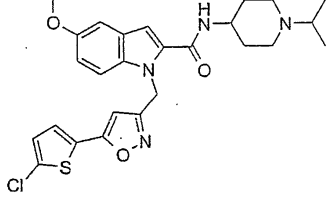
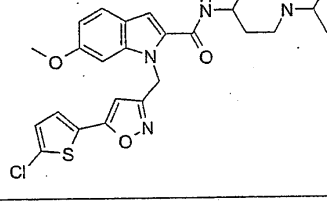
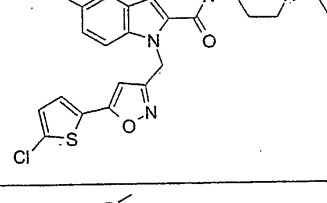
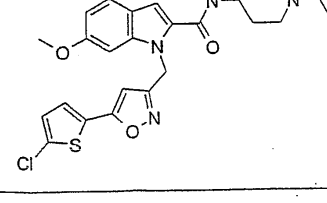
[0522]

DCM 1ml 및  $\text{NEt}_3$  0.17ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 117mg의 용액에, BOP-Cl 76mg을 실온에서 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 81mg을 첨가한 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고, 동결건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물을 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득하였다. 수율: 93mg MS ( $\text{ES}^+$ ): m/e= 483, 클로로 패턴.

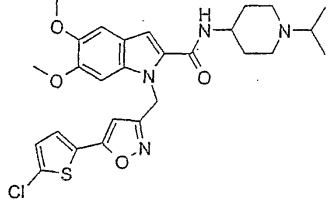
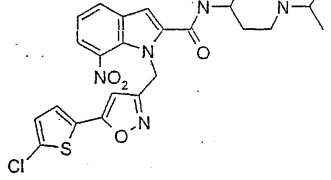
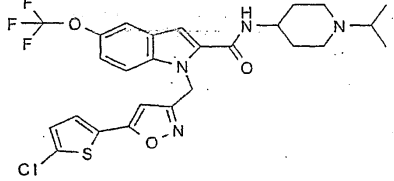
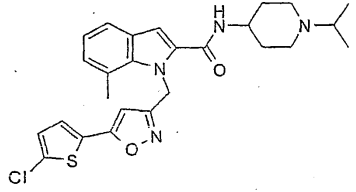
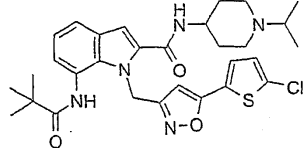
[0523] 실시예 1과 유사하게, 이하의 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+)      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2   |  | 561,<br>클로로 패턴 |
| 3   |  | 528,<br>클로로 패턴 |
| 4   |  | 589,<br>클로로 패턴 |

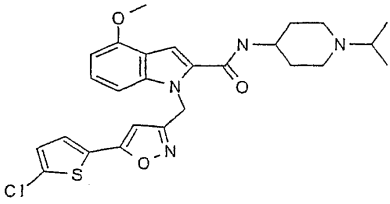
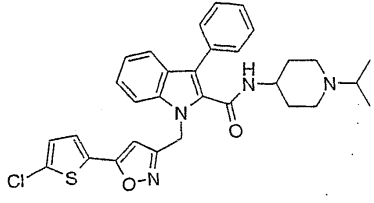
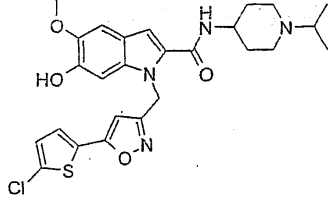
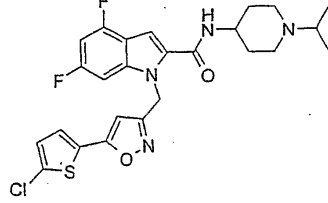
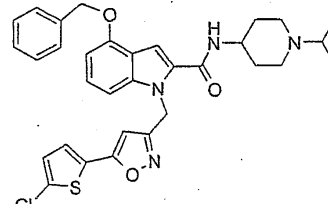
[0524]

|   |                                                                                     |                |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 5 |    | 517,<br>클로로 페틴 |
| 6 |    | 513,<br>클로로 페틴 |
| 7 |    | 513,<br>클로로 페틴 |
| 8 |   | 497,<br>클로로 페틴 |
| 9 |  | 543,<br>클로로 페틴 |

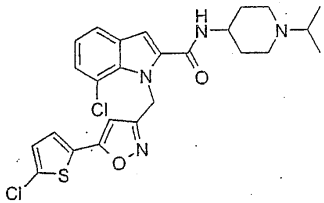
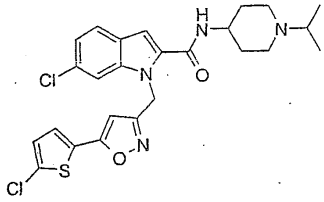
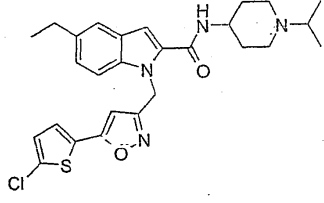
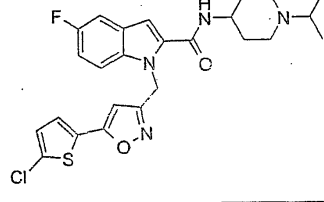
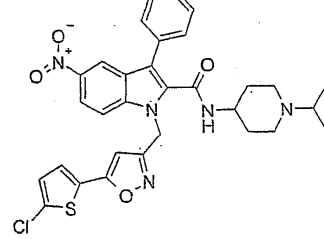
[0525]

|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 10 |    | 543,<br>클로로 페틴 |
| 11 |    | 528,<br>클로로 페틴 |
| 12 |    | 567,<br>클로로 페틴 |
| 13 |   | 497,<br>클로로 페틴 |
| 14 |  | 582,<br>클로로 페틴 |

[0526]

|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 15 |    | 513,<br>클로로 페틴 |
| 16 |    | 559,<br>클로로 페틴 |
| 17 |    | 529,<br>클로로 페틴 |
| 18 |   | 519,<br>클로로 페틴 |
| 19 |  | 589,<br>클로로 페틴 |

[0527]

|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 20 |    | 517,<br>클로로 페틴 |
| 21 |    | 517,<br>클로로 페틴 |
| 22 |    | 511,<br>클로로 페틴 |
| 23 |   | 501,<br>클로로 페틴 |
| 24 |  | 604,<br>클로로 페틴 |

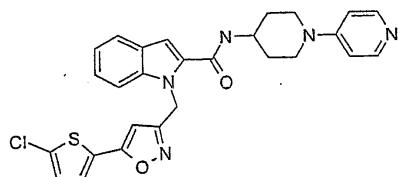
[0528]

|    |  |                |
|----|--|----------------|
| 25 |  | 593,<br>클로로 페틴 |
| 26 |  | 519,<br>클로로 페틴 |
| 27 |  | 573,<br>클로로 페틴 |

[0529]

[0530]

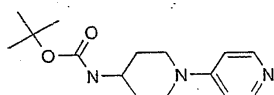
실시예 28: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드



[0531]

[0532]

(i) (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르



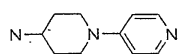
[0533]

[0534]

n-부탄올/물/NEt<sub>3</sub> 1:1:1 9ml 속의 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 3g 및 4-클로로피리딘 2.5g의 용액을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 용액과, 이어서 물로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 용리액으로서 DCM을 사용한 실리카 겔 상의 잔류물의 크로마토그래피 정제는, 생성물을 함유하는 분획을 증발시킨 후 백색 발포체를 제공한다. 수율 1.7 g.

[0535]

(ii) 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일아민



[0536]

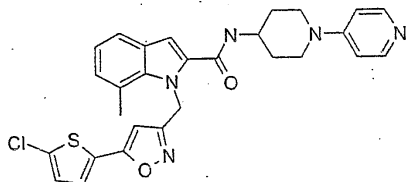
[0537]

DCM 4ml 속의 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 4g의 용액에, TFA 12ml를 실온에서 가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로 수득되었다. 수율: 2.7g.

[0538] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드

[0539] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일아민이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 518, 클로로 패턴.

[0540] 실시예 29: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드

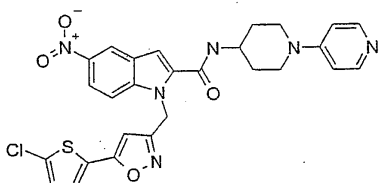


[0541]

[0542] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 7-메틸-1H-인돌-2-카복실산이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 28과 유사하게 제조되었다.

[0543] MS (ESI+): m/e = 532, 클로로 패턴.

[0544] 실시예 30: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드

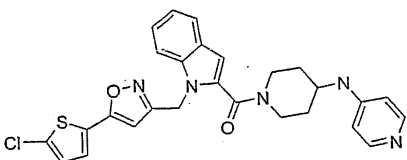


[0545]

[0546] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-니트로-1H-인돌-2-카복실산이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 28과 유사하게 제조되었다.

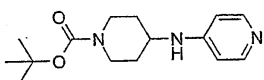
[0547] MS (ESI+): m/e = 563, 클로로 패턴.

[0548] 실시예 31: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온



[0549]

[0550] (i) 4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

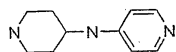


[0551]

[0552] n-부탄올/물/NEt<sub>3</sub> 1:1:1 9ml 속의 4-아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 2.5g 및 4-클로로피리딘 2.5g의 용액을 100℃에서 85시간 동안 가열하였다. 이 후, 용액을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 용리액으로서 DCM을 사용한 실리카 겔 상의 잔류물의 크로마토그래피 정제는, 생성물을 함유하는 분획의 증발 후, 백색 발포

체를 제공한다. 수율 1.7g.

[0553] (ii) 피페리딘-4-일-피리딘-4-일-아민



[0554]

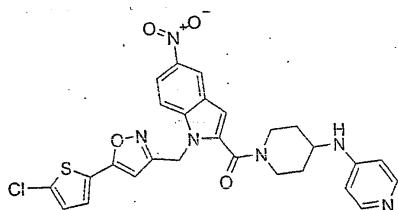
[0555] DCM 4ml 속의 4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 1.7g의 용액에, TFA 12ml를 실온에서 가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트염으로 수득되었다. 수율: 4.0 g.

[0556] (iii) {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온

[0557] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 피페리딘-4-일-피리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0558] MS (ESI+): m/e = 518, 클로로 패턴.

[0559] 실시예 32: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온

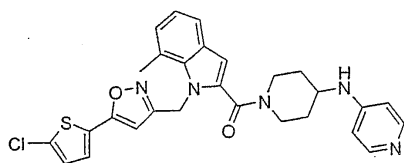


[0560]

[0561] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-니트로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 31과 유사하게 제조되었다.

[0562] MS (ESI+): m/e = 563, 클로로 패턴.

[0563] 실시예 33: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-일]-메탄온

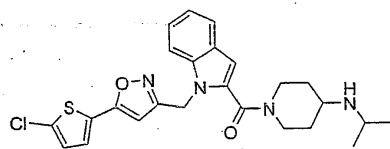


[0564]

[0565] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 7-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 31과 유사하게 제조되었다.

[0566] MS (ESI+): m/e = 532, 클로로 패턴.

[0567] 실시예 34: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온



[0568]

[0569] (i) 4-이소프로필아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0570]

[0571]

아세트니트릴 20ml 속의 4-아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 1.5g의 용액에, 아세톤 2.6ml, Na(CN)BH<sub>3</sub> 0.94g 및 아세트산 0.3ml를 가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 30ml와 에틸 아세테이트 30ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하면 백색 고체가 수득된다. 수율: 2.8g MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 243.

[0572]

(ii) 이소프로필-피페리딘-4-일-아민

[0573]

[0574]

DCM 8ml 속의 4-이소프로필아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 2.8g의 용액에, TFA 4ml를 실온에서 가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로 수득되었다. 수율: 4.4g MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 143.

[0575]

(iii) {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온

[0576]

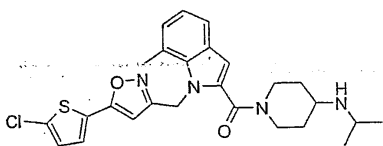
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0577]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 483, 클로로 패턴.

[0578]

실시예 35: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-일}-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온



[0579]

[0580]

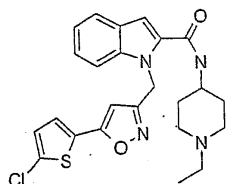
표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 7-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 34와 유사하게 제조되었다.

[0581]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 497, 클로로 패턴.

[0582]

실시예 36: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드



[0583]

[0584] (i) (1-에틸-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

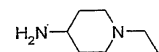
[0585]

[0586] 메탄올 20ml 속의 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 5g의 용액에, 아세트알데히드 5.6ml, Na(CN)BH<sub>3</sub> 3.2g 및 아세트산 3.2g을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 30ml와 에틸 아세테이트 200ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하면 백색 고체가 수득된다. 수율: 4.4g.

[0587]

(ii) 1-에틸-피페리딘-4-일아민

[0588]



[0589] 메탄올 15ml 속의 (1-에틸-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 4.4g에, 메탄올성 염산(8M) 20ml를 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 톨루엔 20ml로 2회 공증발시켜 감압하에 용매를 제거하여 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다.

[0590]

수율: 4.3g.

[0591]

(iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드

[0592]

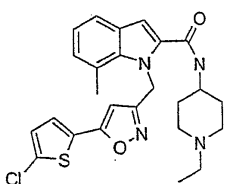
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 1-에틸-피페리딘-4-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0593]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 469, 클로로 패턴.

[0594]

실시예 37: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드



[0595]

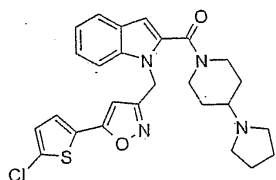
[0596] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 7-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 36과 유사하게 제조되었다.

[0597]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 483, 클로로 패턴.

[0598]

실시예 38: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메탄올



[0599]

[0600]

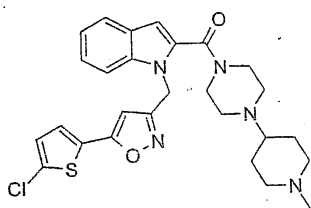
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-피롤리딘-1-일-피페리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0601]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 509, 클로로 패턴.

[0602]

실시예 39: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-메탄온



[0603]

[0604]

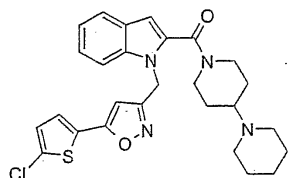
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0605]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 524, 클로로 패턴.

[0606]

실시예 40: [1,4']비피페리디닐-1'-일-{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-메탄온



[0607]

[0608]

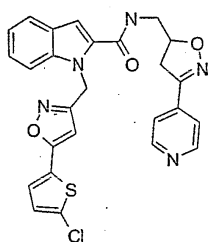
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 [1,4']비피페리디닐을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0609]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 523, 클로로 패턴.

[0610]

실시예 41: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (3-피리딘-4-일-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일메틸)-아미드



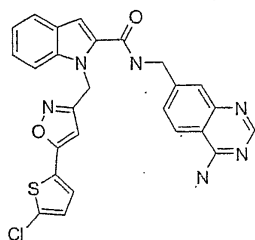
[0611]

[0612]

표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 C-(3-피리딘-4-일-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일)-메

틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+):  $m/e = 518$ , 클로로 패턴.

[0613] 실시예 42: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-아미드

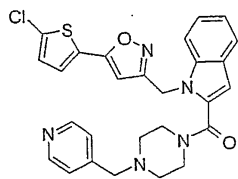


[0614]

[0615] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 7-아미노메틸-퀴나졸린-4-일아민[참조: Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0616] MS (ESI+):  $m/e = 515$ , 클로로 패턴.

[0617] 실시예 43: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메탄온

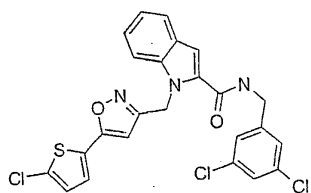


[0618]

[0619] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 1-피리딘-4-일메틸-피페라진을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0620] MS (ESI+):  $m/e = 518$ , 클로로 패턴.

[0621] 실시예 44: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 3,5-디클로로-벤질아미드

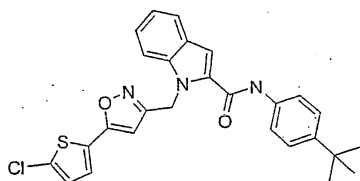


[0622]

[0623] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 3,5-디클로로-벤질아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0624] MS (ESI+):  $m/e = 516$ , 클로로 패턴.

[0625] 실시예 45: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-3급-부틸-페닐)-아미드

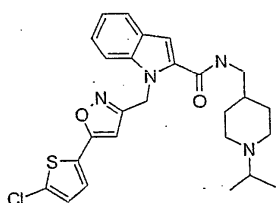


[0626]

[0627] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-3급-부틸-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

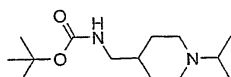
[0628] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 490, 클로로 패턴.

[0629] 실시예 46: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드



[0630]

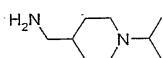
[0631] (i) (1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르



[0632]

[0633] 아세트니트릴 20ml 속의 피페리딘-4-일메틸-카바산 3급-부틸 에스테르 1.0g의 용액에, 아세톤 2.6ml 및 Na(CN)BH<sub>3</sub> 586mg을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 30ml 와 에틸 아세테이트 30ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하면 백색 고체가 수득된다. 수율: 802mg.

[0634] (ii) C-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-메틸아민



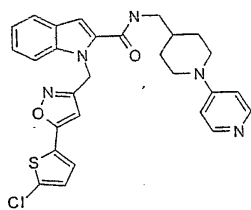
[0635]

[0636] DCM 5ml 속의 (1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르 802mg의 용액에, TFA 4ml를 실온에서 가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 1.7g

[0637] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일메틸)-아미드

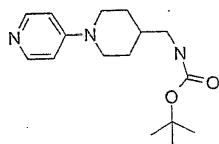
[0638] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 C-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-메틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 496, 클로로 패턴.

[0639] 실시예 47: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일메틸)-아미드



[0640]

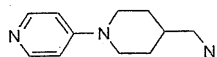
[0641] (i) (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-카바산 tBu 에스테르



[0642]

[0643] n-BuOH/H<sub>2</sub>O/NEt<sub>3</sub> 1:1:1 15ml 속의 피페리딘-4-일메틸-카바산 tBu 에스테르 5g(23.3mmol) 및 4-클로로피리딘 하이드로클로라이드 3.85g(25.7mmol)의 현탁액을 3일 동안 환류하에서 비등시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 DCM/MeOH 100:1 → 50:1 → 10:1 - 5:1을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물은 백색 고체로서 수득되었다. 수율: 4.3g.

[0644] (ii) C-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-메틸아민



[0645]

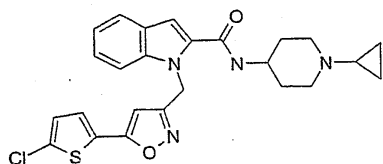
[0646] DCM 12ml 속의 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-카바산 tBu 에스테르 4.58g의 용액에, TFA 12ml를 실온에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세트이트 염으로서 수득되었다.

[0647] 수율: 3.3g.

[0648] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드

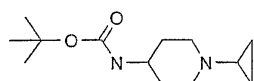
[0649] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 C-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-메틸아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 532, 클로로 패턴.

[0650] 실시예 48: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0651]

[0652] (i) (1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

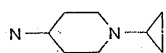


[0653]

[0654] 메탄올 25ml 속의 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 1g, 새로 활성화된 3Å의 분자 체 2g, 아세트산 1ml, 1-에톡시사이클로프로필-옥시-트리메틸실란 6ml의 현탁액에, Na(CN)BH<sub>3</sub>(THF 속에서 1M) 22.5ml를 가하고,

혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그(plug)를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 층을 1M NaOH 및 NaCl 포화 용액으로 세척하고, 최종적으로 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증발시키면 청정한 오일이 수득된다. 수율: 1.44g.

[0655] (ii) 1-사이클로프로필-피페리딘-4-일아민



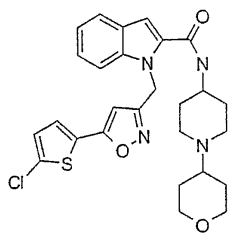
[0656]

[0657] DCM 5ml 속의 (1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-카복산 3급-부틸 에스테르 0.72g의 용액에, TFA 3ml를 실온에서 가하였다. 20시간 동안 교반한 후, 용액을 톨루엔 20ml로 희석하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 870mg.

[0658] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드

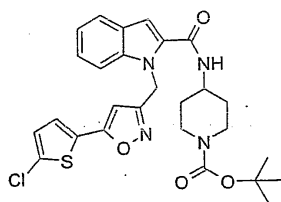
[0659] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 1-사이클로프로필-피페리딘-4-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 481, 클로로 패턴.

[0660] 실시예 49: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드



[0661]

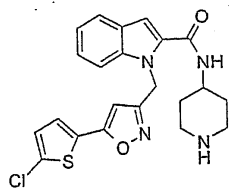
[0662] (i) 4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0663]

[0664] DCM 5ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 1g 및 NEM 1.4ml의 용액에, TOTU 0.9g을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 후, 4-아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 0.7g을 가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 용리액으로서의 에틸 아세테이트/헵탄 4:1을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 백색 발포체를 수득하였다. 수율: 1g.

[0665] (ii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드



[0666]

[0667] 4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-카복실산 3급-

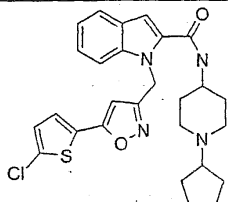
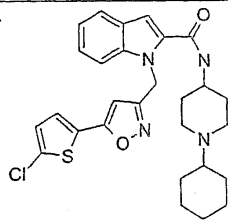
부틸 에스테르 1g에, 메탄올성 염산(8M) 10ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 톨루엔 10ml로 2회 공증류시킨다. 생성된 담황색 고체를 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 수율: 0.85g.

[0668] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(테트라하이드로-피란-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드

[0669] 아세트니트릴 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일 아미드 50mg 및 테트라하이드로-피란-4-온 35mg의 용액에, Na(CN)BH<sub>3</sub> 14mg을 도입하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 예비 HPLC(C<sub>18</sub> 역상 컬럼, 0.5% TFA를 사용하여 H<sub>2</sub>O/MeCN 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고, 동결 건조시켰다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

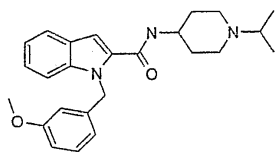
[0670] 수율: 14mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 525, 클로로 페턴.

[0671] 실시예 49에 따라서, 이하의 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

| 실시예 | 구조물                                                                                 | MS (ESI+)      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 50  |    | 495,<br>클로로 페턴 |
| 51  |  | 509,<br>클로로 페턴 |

[0672]

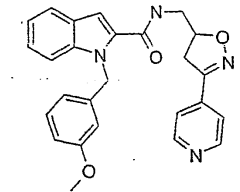
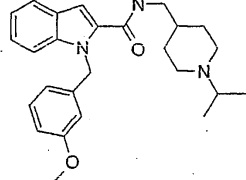
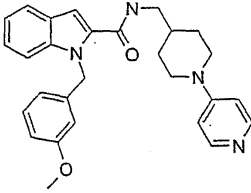
[0673] 실시예 52: 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



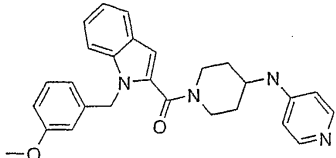
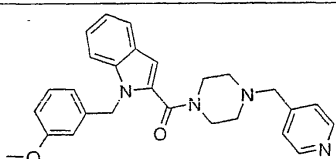
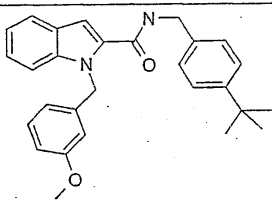
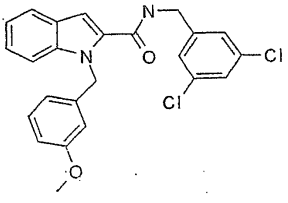
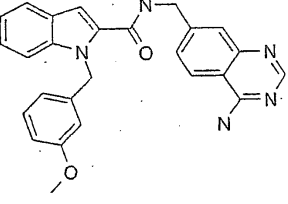
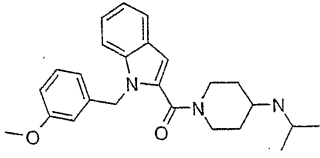
[0674]

[0675] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 406.

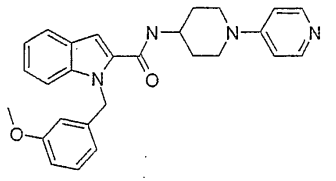
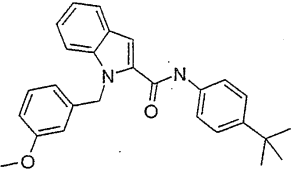
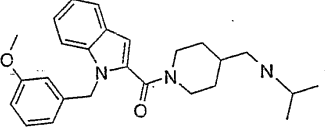
[0676] 실시예 52에 따라서, 이하의 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+) |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 53  |  | 441       |
| 54  |  | 420       |
| 55  |  | 455       |

[0677]

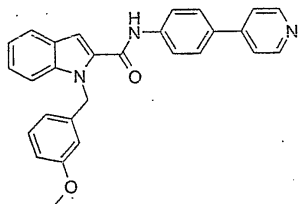
|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 56 |    | 441            |
| 57 |    | 441            |
| 58 |    | 427            |
| 59 |    | 439,<br>클로로 페틴 |
| 60 |   | 438            |
| 61 |  | 405            |

[0678]

|    |                                                                                     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 62 |  | 441 |
| 63 |  | 413 |
| 64 |  | 420 |

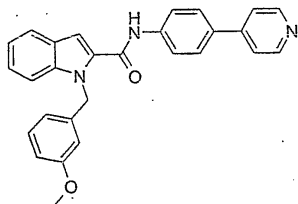
[0679]

[0680] 실시예 65: 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드



[0681]

[0682] (i) 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(4-요오도-페닐)-아미드



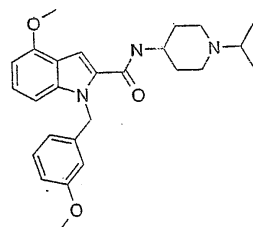
[0683]

[0684] DCM 8ml 및  $\text{NEt}_3$  0.9ml 속의 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산 500mg의 용액에, BOP-Cl 452mg을 실온에서 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 4-요오도-페닐아민 583mg을 첨가한 후, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 후, 용매를 감압하에 제거하여 백색 침전물을 수득하고, MeOH/DCM 1:1 1ml로 세척하였다. 수율: 380mg.

[0685] (ii) 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드

[0686] 디메톡시에탄(dme) 5ml 속의 1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(4-요오도-페닐)-아미드 100mg, 4-피리딘 보론산 31mg 및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액(2M) 200 $\mu\text{l}$ 의 용액을 15분 동안 아르곤으로 퍼징시켰다. 이 후,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  20mg을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 80 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 끝으로,  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액 3ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압하에 용매를 후속 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 15mg MS(ESI+): m/e = 434.

[0687] 실시예 66: 4-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

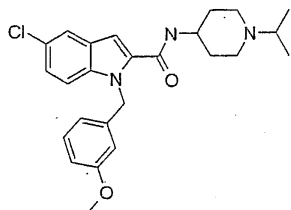


[0688]

[0689] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52와 유사하게 제조되었다.

[0690] MS (ESI+): m/e = 436.

[0691] 실시예 67: 5-클로로-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

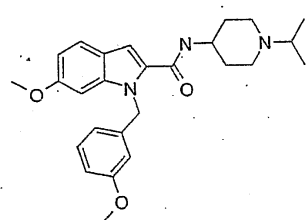


[0692]

[0693] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 57과 유사하게 제조되었다.

[0694] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 440, 클로로 패턴.

[0695] 실시예 68: 6-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

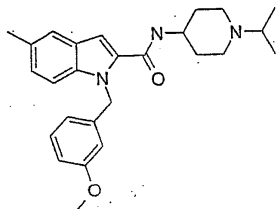


[0696]

[0697] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 6-메톡시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52와 유사하게 제조되었다.

[0698] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 436.

[0699] 실시예 69: 1-(3-메톡시-벤질)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

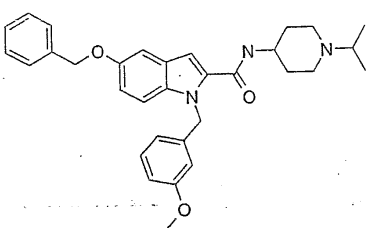


[0700]

[0701] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52와 유사하게 제조되었다.

[0702] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 420.

[0703] 실시예 70: 5-벤질옥시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



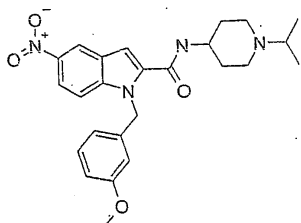
[0704]

[0705] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-벤질옥시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52

와 유사하게 제조되었다.

[0706] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 512.

[0707] 실시예 71: 1-(3-메톡시-벤질)-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

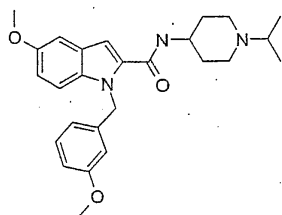


[0708]

[0709] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-니트로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52와 유사하게 제조되었다.

[0710] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 451.

[0711] 실시예 72: 5-메톡시-1-(3-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

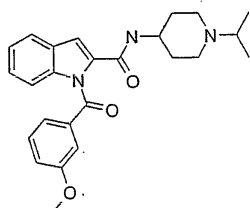


[0712]

[0713] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 52와 유사하게 제조되었다.

[0714] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 436.

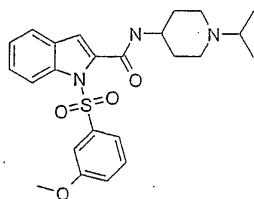
[0715] 실시예 73: 1-(3-메톡시-벤조일)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0716]

[0717] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 3-메톡시-벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 420.

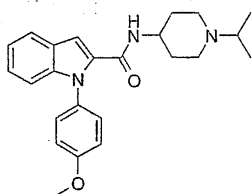
[0718] 실시예 74: 1-(3-메톡시-벤젠설폰닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0719]

[0720] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 3-메톡시-벤젠설폰닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 456.

[0721] 실시예 75: 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0722]

[0723] (i) 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[0724] DCM 40ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 2g, 4-메톡시페닐 보론산 3.2g, 분자 체(4Å) 2g, 피리딘 1.7ml, NEt<sub>3</sub> 3ml의 현탁액에, Cu(OAc)<sub>2</sub> 3.9g을 가하였다. 현탁액을 실온에서 3일 동안 교반하고, 50℃에서 2일 동안 교반한 후, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 3ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압 및 에틸 아세테이트/헵탄 4:1을 사용한 실리카 겔 상의 크로마토그래피 정제 후, 생성물을 함유한 분획이 증발되었다. 수율: 3g.

[0725] (ii) 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산

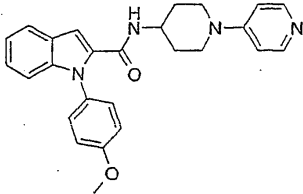
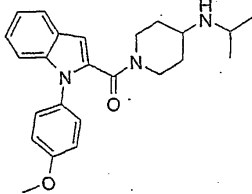
[0726] THF 50ml 속의 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 3g의 용액에, 물 10ml 및 수산화리튬 일수화물 0.58g을 가하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축된 염산 절반으로 산성화시키고, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물 10ml로 세척하였다. 생성물은 감압하에 건조되어 백색 고체로서 수득된다. 수율: 520mg.

[0727] (vi) 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

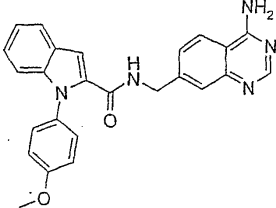
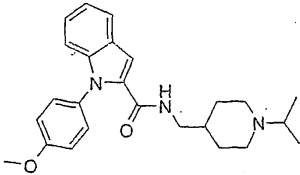
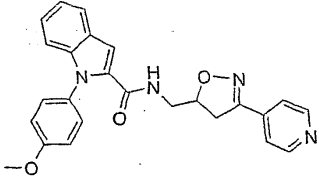
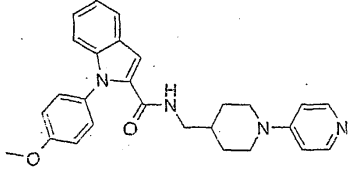
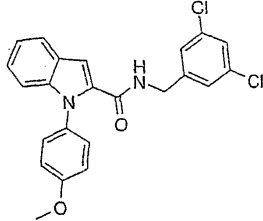
[0728] DCM 1ml 및 NEt<sub>3</sub> 0.17ml 속의 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 36mg의 용액에, BOP-Cl 34mg을 실온에서 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 57mg을 첨가한 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 차후에, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여 H<sub>2</sub>O/MeCN 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[0729] 수율: 14mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 329.

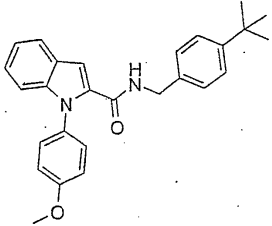
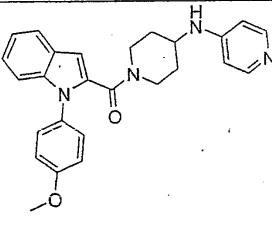
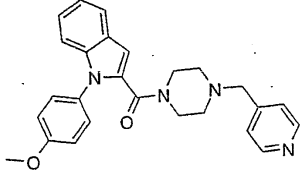
[0730] 실시예 75에 따라서, 이하의 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+) |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 76  |  | 427       |
| 77  |  | 391       |

[0731]

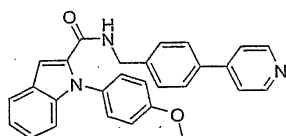
|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 78 |    | 424            |
| 79 |  | 405            |
| 80 |  | 424            |
| 81 |  | 441            |
| 82 |  | 425,<br>클로로 페틴 |

[0732]

|    |                                                                                   |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 83 |  | 413 |
| 84 |  | 427 |
| 85 |  | 427 |

[0733]

[0734] 실시예 86: 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 4-피리딘-4-일-벤질아미드

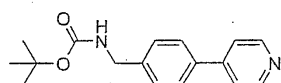


[0735]

[0736] (i) (4-브로모-벤질)-카바산 3급-부틸 에스테르

[0737] DCM 30ml 속의 4-브로모-벤질아민 5g 및  $\text{NEt}_3$  7ml의 용액에,  $\text{Boc}_2\text{O}$  5.4g을 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 고체 생성물을 감압하에 건조시키고, 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 수율: 6.5 g.

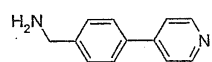
[0738] (ii) (4-피리딘-4-일-벤질)-카바산 3급-부틸 에스테르



[0739]

[0740] 디메톡시에탄 5ml 속의 (4-브로모-벤질)-카바산 3급-부틸 에스테르 500mg, 4-피리딘 보론산 213mg 및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  수용액(2M) 500 $\mu\text{l}$ 의 용액을 15분 동안 아르곤으로 퍼징시켰다. 이 후,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  60mg을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 100 $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 끝으로,  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액 10ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시킨다. 감압하에 용매를 후속 제거한 후, 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 수율: 490mg.

[0741] (iii) 4-피리딘-4-일-벤질아민



[0742]

[0743] DCM 2ml 속의 (4-피리딘-4-일-벤질)-카바산 3급-부틸 에스테르 490mg의 용액에, TFA 3ml를 실온에서 가하였다.

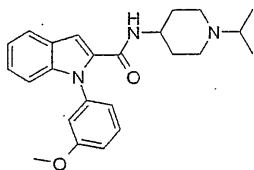
12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 톨루엔 10ml로 희석하고, 감압하에 증발시켜 갈색 발포체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로 아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 330mg

[0744] (iv) 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 4-피리딘-4-일-벤질아미드

[0745] DCM 2ml 속의 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 50mg 및  $\text{NEt}_3$  100 $\mu\text{l}$ 의 용액에, BOP-Cl 47mg을 실온에서 가하였다. 1시간 후, 4-피리딘-4-일-벤질아민 51mg을 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[0746] 수율: 27mg MS (ESI+):  $m/e = 434$ .

[0747] 실시예 87: 1-(3-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

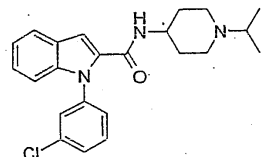


[0748]

[0749] 표제 화합물은 4-메톡시페닐 보론산 대신에 3-메톡시페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 75와 유사하게 제조되었다.

[0750] MS (ESI+):  $m/e = 392$ .

[0751] 실시예 88: 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0752]

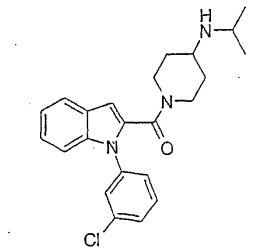
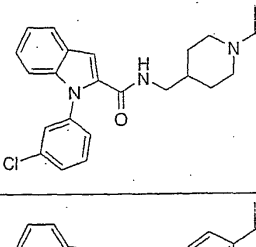
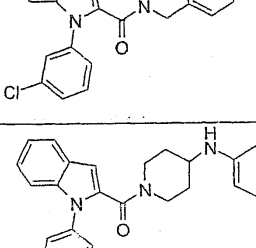
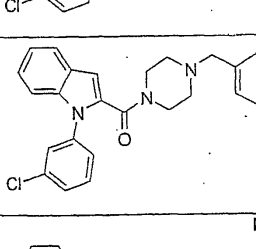
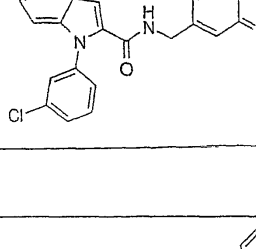
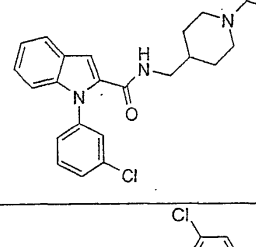
[0753] 표제 화합물은 4-메톡시페닐 보론산 대신에 3-클로로페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 75와 유사하게 제조되었다.

[0754] MS (ESI+):  $m/e = 396$ , 클로로 페턴.

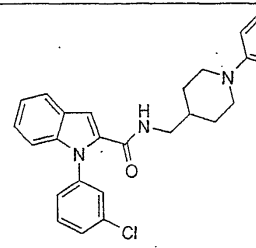
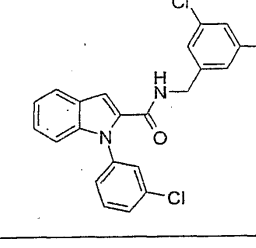
[0755] 실시예 88과 유사하게, 이하의 화합물들이 유사한 방법에 의해 제조되었다:

| 실시예 | 구조물 | MS (ESI+)      |
|-----|-----|----------------|
| 89  |     | 431,<br>클로로 페턴 |

[0756]

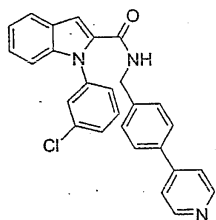
|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 90 |    | 396,<br>클로로 페턴 |
| 91 |    | 409,<br>클로로 페턴 |
| 92 |    | 417,<br>클로로 페턴 |
| 93 |   | 431,<br>클로로 페턴 |
| 94 |  | 431,<br>클로로 페턴 |
| 95 |  | 428,<br>클로로 페턴 |

[0757]

|    |                                                                                     |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 96 |  | 445,<br>클로로 페턴 |
| 97 |  | 429,<br>클로로 페턴 |

[0758]

[0759] 실시예 98: 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 4-피리딘-4-일-벤질아미드

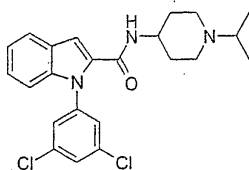


[0760]

[0761] 표제 화합물은 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-(3-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 86과 유사하게 제조되었다.

[0762] MS (ESI+): m/e = 438, 클로로 패턴.

[0763] 실시예 99: 1-(3,5-디클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0764]

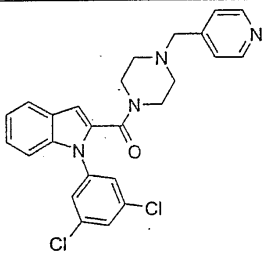
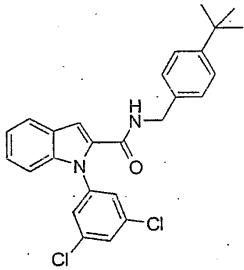
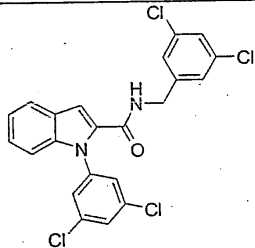
[0765] 표제 화합물은 4-메톡시페닐 보론산 대신에 3,5-디클로로페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 75와 유사하게 제조되었다.

[0766] MS (ESI+): m/e = 430, 클로로 패턴.

[0767] 실시예 99와 유사하게, 이하의 화합물들이 유사한 방법에 의해 제조되었다:

| 실시예 | 구조물 | MS (ESI+)      |
|-----|-----|----------------|
| 100 |     | 430,<br>클로로 패턴 |
| 101 |     | 465,<br>클로로 패턴 |
| 102 |     | 479,<br>클로로 패턴 |

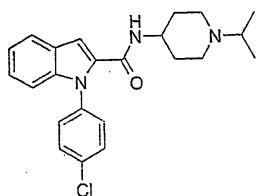
[0768]

|     |                                                                                   |                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 103 |  | 465,<br>클로로 패턴 |
| 104 |  | 451,<br>클로로 패턴 |
| 105 |  | 465,<br>클로로 패턴 |

[0769]

[0770]

실시예 106: 1-(4-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0771]

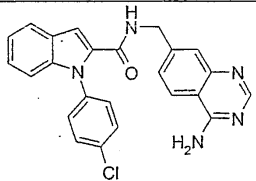
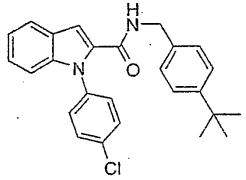
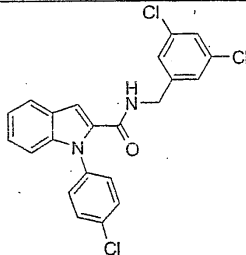
[0772]

표제 화합물은 4-메톡시페닐 보론산 대신에 4-클로로페닐 보론산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 75와 유사하게 제조되었다.

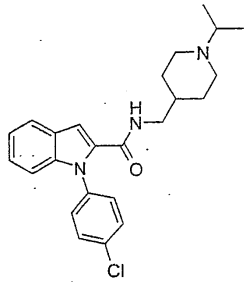
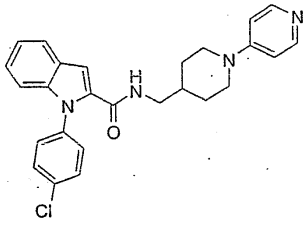
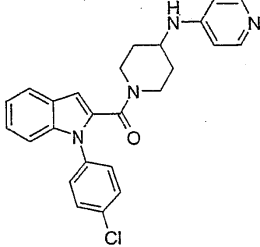
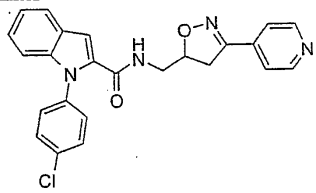
[0773]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 396, 클로로 패턴.

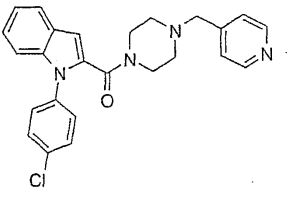
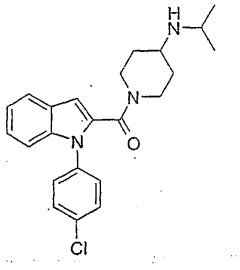
[0774] 실시예 107과 유사하게, 이하의 화합물들이 유사한 방법에 의해 제조되었다:

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+)      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 108 |  | 428,<br>클로로 패턴 |
| 109 |  | 415,<br>클로로 패턴 |
| 110 |  | 429,<br>클로로 패턴 |

[0775]

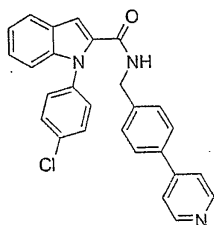
|     |                                                                                     |                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 111 |  | 410,<br>클로로 패턴 |
| 112 |  | 445,<br>클로로 패턴 |
| 113 |  | 431,<br>클로로 패턴 |
| 114 |  | 431,<br>클로로 패턴 |

[0776]

|     |                                                                                   |                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 115 |  | 431,<br>클로로 패턴 |
| 116 |  | 396,<br>클로로 패턴 |

[0777]

[0778] 실시예 117: 1-(4-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 4-피리딘-4-일-벤질아미드

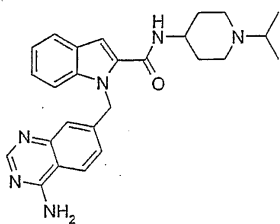


[0779]

[0780] 표제 화합물은 1-(4-메톡시-페닐)-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-(4-클로로-페닐)-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 86과 유사하게 제조되었다.

[0781] MS (ESI+): m/e 438, 클로로 패턴.

[0782] 실시예 118: 1-(4-아미노-퀴나졸린-7-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

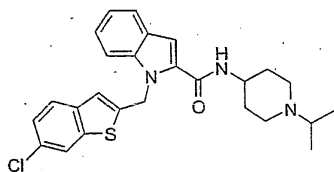


[0783]

[0784] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 7-브로모메틸-퀴나졸린-4-일아민(문헌[참조: Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwon; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)이 사용되는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0785] MS (ESI+): m/e = 443.

[0786] 실시예 119: 1-(6-클로로-벤조[b]티오펜-2-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

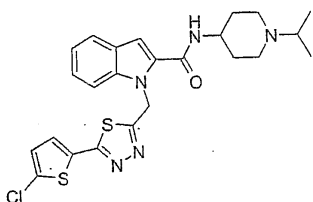


[0787]

[0788] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 2-브로모메틸-6-클로로-벤조[b]티오펜(문헌[참조: Ewing, William R. et al. in ;PCT Int. Appl. (1999), 300 pp. WO 9937304 A1; and Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)이 사용되는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0789] MS(ESI<sup>+</sup>): m/e = 466, 클로로 패턴.

[0790] 실시예 120: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

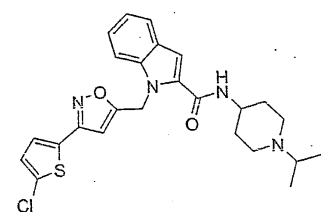


[0791]

[0792] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 2-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸(문헌[참조: Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)이 사용되는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0793] MS(ESI<sup>+</sup>): m/e = 500, 클로로 패턴.

[0794] 실시예 121: 1-[3-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

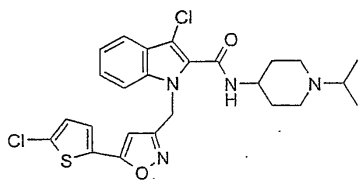


[0795]

[0796] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 5-브로모메틸-3-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸[참조: Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]이 사용되는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0797] MS(ESI<sup>+</sup>): m/e = 483, 클로로 패턴.

[0798] 실시예 122: 3-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0799]

[0800]

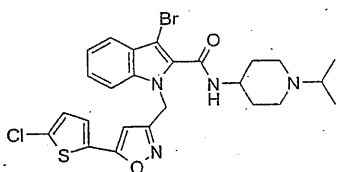
DCM 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드 40mg의 용액에, NCS 17mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 끝으로, 반응 혼합물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+ 0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[0801]

수율: 15mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 517, 클로로 패턴.

[0802]

실시예 123: 3-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0803]

[0804]

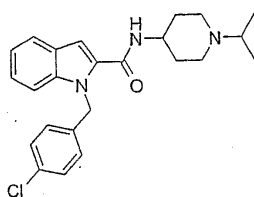
DCM 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드 40mg의 용액에, NBS 22mg을 가하고, 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였다. 끝으로, 반응 혼합물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+ 0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[0805]

수율: 18mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 562, 클로로 패턴.

[0806]

실시예 124: 1-(4-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0807]

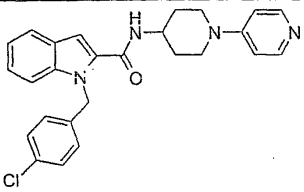
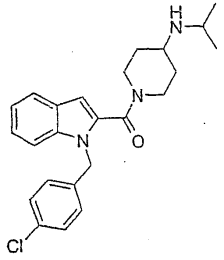
[0808]

표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-클로로메틸-4-클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

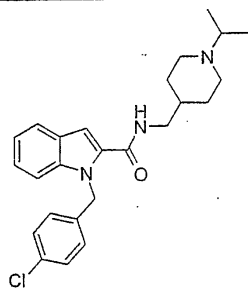
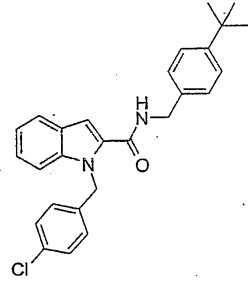
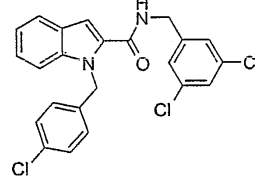
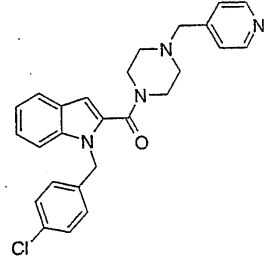
[0809]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 410, 클로로 패턴.

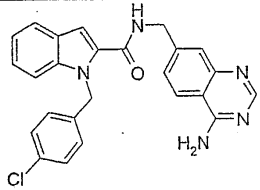
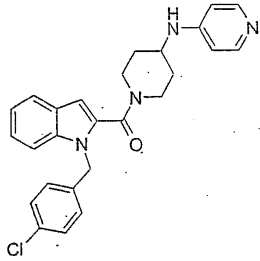
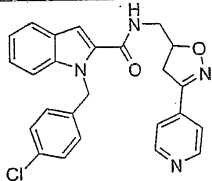
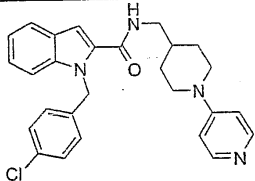
[0810] 실시예 124와 유사하게, 이하의 화합물들이 유사한 방법에 의해 제조되었다.

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+)      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 125 |  | 445,<br>클로로 페턴 |
| 126 |  | 409,<br>클로로 페턴 |

[0811]

|     |                                                                                     |                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 127 |   | 423,<br>클로로 페턴 |
| 128 |  | 431,<br>클로로 페턴 |
| 129 |  | 443,<br>클로로 페턴 |
| 130 |  | 445,<br>클로로 페턴 |

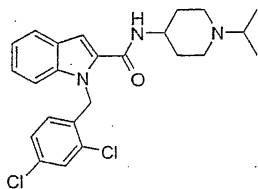
[0812]

|     |                                                                                    |                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 131 |   | 442,<br>클로로 패턴 |
| 132 |   | 445,<br>클로로 패턴 |
| 133 |   | 445,<br>클로로 패턴 |
| 134 |  | 459,<br>클로로 패턴 |

[0813]

[0814]

실시예 135: 1-(2,4-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0815]

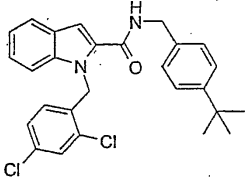
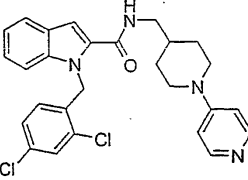
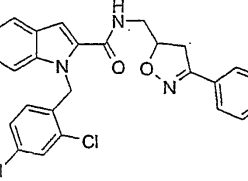
[0816]

표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-클로로메틸-2,4-디클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

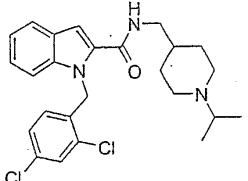
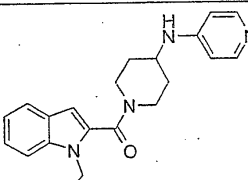
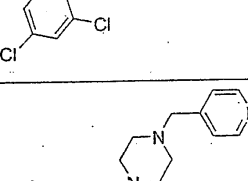
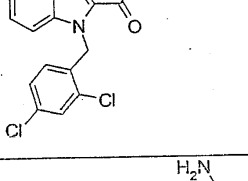
[0817]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 444, 클로로 패턴.

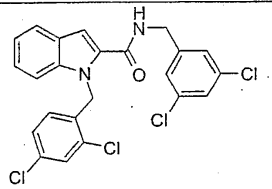
[0818] 실시예 135에 따라서, 이하의 화합물들이 유사한 방법에 의해 제조되었다.

| 실시예 | 구조물                                                                               | MS (ESI+)      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 136 |  | 465,<br>클로로 페턴 |
| 137 |  | 493,<br>클로로 페턴 |
| 138 |  | 479,<br>클로로 페턴 |

[0819]

|     |                                                                                     |                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 139 |   | 457,<br>클로로 페턴 |
| 140 |  | 479,<br>클로로 페턴 |
| 141 |  | 479,<br>클로로 페턴 |
| 142 |  | 476,<br>클로로 페턴 |

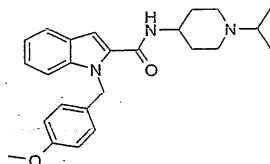
[0820]

|     |                                                                                   |                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 143 |  | 478,<br>클로로 페틴 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|

[0821]

[0822]

실시예 144: 1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



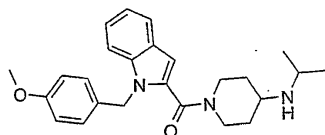
[0823]

[0824]

표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-클로로메틸-4-메톡시-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 406.

[0825]

실시예 145: (4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-메탄온



[0826]

[0827]

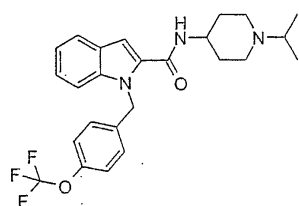
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-이소프로필-피페리딘-1-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 144와 유사하게 제조되었다.

[0828]

MS (ESI+): m/e = 406.

[0829]

실시예 146: 1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

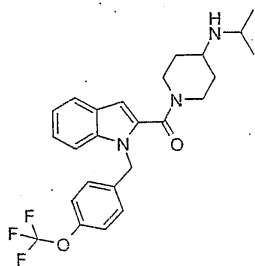


[0830]

[0831]

표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-브로모메틸-4-트리플루오로메톡시-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 459.

[0832] 실시예 147: (4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-[1-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-메탄온

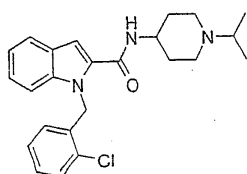


[0833]

[0834] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 146과 유사하게 제조되었다.

[0835] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 459.

[0836] 실시예 148: 1-(2-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



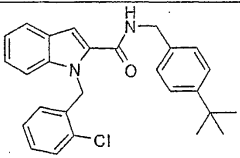
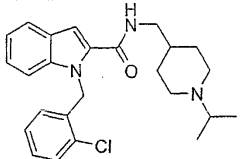
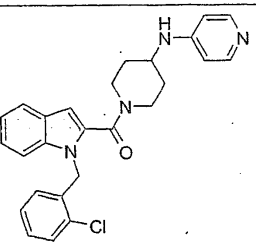
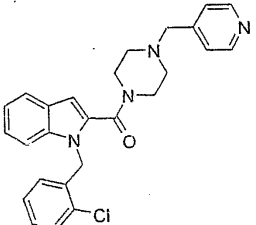
[0837]

[0838] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-브로모메틸-2-클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 410, 클로로 패턴.

[0839] 실시예 148에 따라서, 이하의 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

| 실시예 | 구조물 | MS (ESI <sup>+</sup> ) |
|-----|-----|------------------------|
| 149 |     | 410,<br>클로로 패턴         |
| 150 |     | 459,<br>클로로 패턴         |
| 151 |     | 409,<br>클로로 패턴         |
| 152 |     | 443,<br>클로로 패턴         |

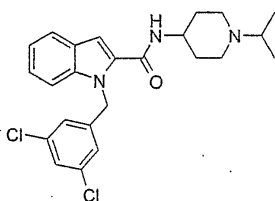
[0840]

|     |                                                                                    |                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 153 |   | 431,<br>클로로 패턴 |
| 154 |   | 423,<br>클로로 패턴 |
| 155 |   | 445,<br>클로로 패턴 |
| 156 |  | 445,<br>클로로 패턴 |

[0841]

[0842]

실시예 157: 1-(3,5-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



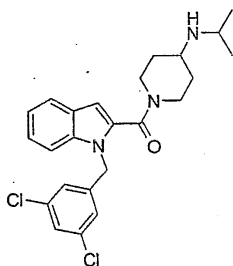
[0843]

[0844]

표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-클로로메틸-3,5-디클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 444, 클로로 패턴.

[0845]

실시예 158: [1-(3,5-디클로로-벤질)-1H-인돌-2-일]-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온



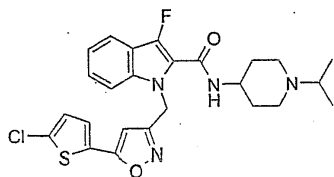
[0846]

[0847]

표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 157과 유사하게 제조되었다.

[0848] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 443, 클로로 패턴.

[0849] 실시예 159: 3-플루오로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

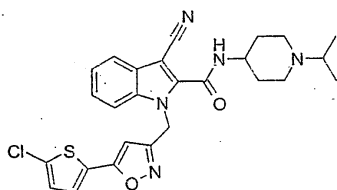


[0850]

[0851] DCM 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드 40mg의 용액에, N-플루오로피리디늄 트리플레이트 22mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 끝으로, 반응 혼합물은 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세트산 염으로서 수득되었다.

[0852] 수율: 22mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 501, 클로로 패턴.

[0853] 실시예 160: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0854]

[0855] (i) 3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[0856] DMF 20ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 2g 및 KOH 2.1g의 용액에, DMF 10ml 속의 I<sub>2</sub> 2.7g의 용액을 실온에서 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물은 물 100ml 속의 NaHSO<sub>3</sub> 2.5g의 용액으로 희석하였다. 생성물을 여과에 의해 백색 침전물로서 수득하고, 물 10ml로 세척하였다. 수율: 3g.

[0857] (ii) 3-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[0858] DMF 10ml 및 THF 20ml 속의 3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 2g의 용액에, CuCN 1.5g, Et<sub>4</sub>NCN 434mg 및 DPPF 461mg을 가하고, 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼징시켰다. 이 후, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 254mg을 도입하고, 반응물을 80℃로 5시간 동안 가열하였다. 끝으로, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 10ml를 가하고, 혼합물을 DCM을 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압하에서 후속적으로 용매를 제거한 후, 잔류물을 용리액으로서 에틸아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 수율: 1.2g.

[0859] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[0860] 당해 화합물은 출발 물질로서 3-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다.

[0861] (iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산

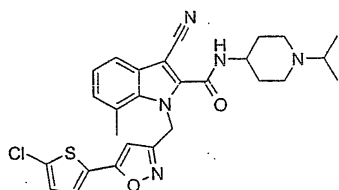
[0862] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1(v)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다.

[0863] (v) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[0864] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산을 사용하여, 실시예 1(vi)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다.

[0865] MS ( $ES^+$ ):  $m/e = 508$ , 클로로 패턴.

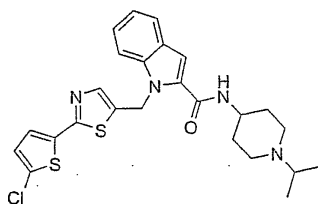
[0866] 실시예 161: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0867]

[0868] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 대신에 7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 186과 유사하게 제조되었다. MS ( $ESI^+$ ):  $m/e = 522$ , 클로로 패턴.

[0869] 실시예 162: 1-[2-(5-클로로-티오펜-2-일)-티아졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

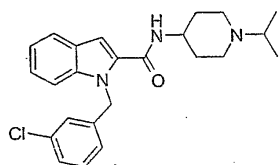


[0870]

[0871] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 5-브로모메틸-2-(5-클로로-티오펜-2-일)-티아졸(문헌[참조: Ewing, William R. et al.; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0872] MS ( $ESI^+$ ):  $m/e = 499$ , 클로로 패턴.

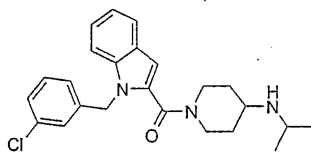
[0873] 실시예 163: 1-(3-클로로-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0874]

[0875] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-브로모메틸-3-클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS ( $ESI^+$ ):  $m/e = 410$ , 클로로 패턴.

[0876] 실시예 164: [1-(3-클로로-벤질)-1H-인돌-2-일]-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온

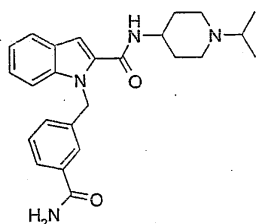


[0877]

[0878] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 163과 유사하게 제조되었다.

[0879] MS (ESI+):  $m/e = 409$ , 클로로 패턴.

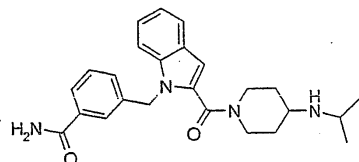
[0880] 실시예 165: 1-(3-카바모일-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0881]

[0882] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 3-브로모메틸-벤즈아미드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+):  $m/e = 419$ .

[0883] 실시예 166: 3-[2-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-카보닐)-인돌-1-일메틸]-벤즈아미드

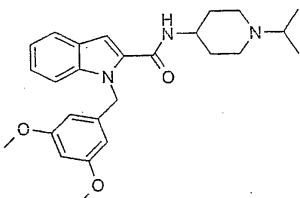


[0884]

[0885] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 165와 유사하게 제조되었다.

[0886] MS (ESI+):  $m/e = 419$ .

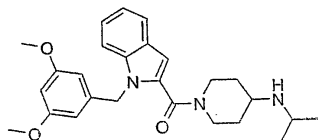
[0887] 실시예 167: 1-(3,5-디메톡시-벤질)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0888]

[0889] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 1-클로로메틸-3,5-디메톡시-벤젠을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+):  $m/e = 435$ .

[0890] 실시예 168: [1-(3,5-디메톡시-벤질)-1H-인돌-2-일]-(4-이소프로필아미노-피페리딘-1-일)-메탄온

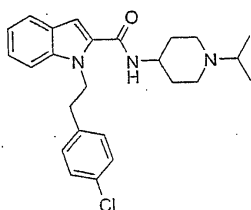


[0891]

[0892] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 이소프로필-피페리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 167과 유사하게 제조되었다.

[0893] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 435.

[0894] 실시예 169: 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0895]

[0896] (i) 톨루엔-4-설폰산 2-(4-클로로-페닐)-에틸 에스테르

[0897] 2-(4-클로로-페닐)-에탄올 5g(31.9mmol)을 피리딘 100ml 속에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 파라-톨루엔 설폰일 클로라이드 6.09g(31.9mmol)을 당해 용액에 가하고, 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 속에 용해시키고, 용액을 포화 수성 중탄산나트륨으로 1회, 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 화합물을 n-헵탄/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켰다. 수율: 6.23g MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 311, 클로로 패턴.

[0898] (ii) 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르

[0899] 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 0.5g(2.6mmol)을 DMF 속에 용해시키고, 수소화나트륨(광유 속의 60% 분산액) 116mg(2.9mmol)을 가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고 나서, -78℃로 냉각시켰다. DMF 속의 톨루엔-4-설폰산 2-(4-클로로-페닐)-에틸 에스테르 0.82g(2.6mmol)의 용액을 당해 냉각된 용액에 가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 속에 용해시키고, 용액을 포화 수성 중탄산나트륨으로 1회, 물로 1회, 포화 수성 염화나트륨으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 n-헵탄/에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다.

[0900] 수율: 480mg MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 328, 클로로 패턴.

[0901] (iii) 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산

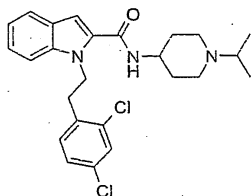
[0902] 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 480mg(1.5mmol)을 디옥산 5ml에 용해시키고, 2N의 수성 수산화나트륨 5ml를 가하였다. 반응물을 60℃로 2시간 동안 가열한 후, 0℃로 냉각시켰다. 용액을 물 10ml로 희석하고, 용액의 pH를 농축된 수성 HCl을 첨가하여 2와 3 사이로 조정하면, 생성물이 침전된다. 생성물을 여과하고 감압하에 건조시켰다. 수율: 390mg MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 300, 클로로 패턴.

[0903] (iv) 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[0904] 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 50mg(0.2mmol)을 DMF 2ml 속에 용해시키고, TOTU 54.7mg(0.2mmol) 및 NEM 0.21ml(1.7mmol)을 가하였다. 당해 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 디하이드로클로라이드 35.9mg(0.2mmol)을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 물 속의 0 내지 100% 아세트ونی트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여

용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세트이트 염으로서 수득되었다. 수율: 46.9mg MS (TOF-ES<sup>+</sup>): m/e = 424, 클로로 패턴.

[0905] 실시예 170: 1-[2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0906]

(i) 톨루엔-4-설폰산 2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸 에스테르

[0907]

당해 화합물은 출발 물질로서 2-(2,4-디클로로-페닐)-에탄올을 사용하여, 실시예 169(i)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물은 n-헵탄/에틸 아세테이트로부터 재결정화되었다.

[0908]

수율: 7.12g MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 345, 클로로 패턴.

[0909]

(ii) 1-[2-(2,4-디클로로페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르

[0910]

당해 화합물은 출발 물질로서 톨루엔-4-설폰산 2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 169(ii)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 91mg MS (LC-MS-ES<sup>+</sup>): m/e = 362, 클로로 패턴.

[0911]

(iii) 1-[2-(2,4-디클로로페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산

[0912]

당해 화합물은 출발 물질로서 1-[2-(2,4-디클로로페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 169(iii)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 69mg MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 334, 클로로 패턴.

[0913]

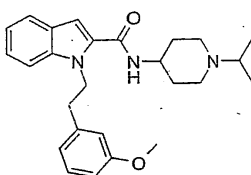
(iv) 1-[2-(2,4-디클로로페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[0914]

당해 화합물은 출발 물질로서 1-[2-(2,4-디클로로페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산을 사용하여, 실시예 169(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 69mg MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 334, 클로로 패턴.

[0915]

실시예 171: 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0917]

(i) 톨루엔-4-설폰산 2-(3-메톡시페닐)-에틸 에스테르

[0918]

당해 화합물은 출발 물질로서 2-(3-메톡시페닐)-에탄올을 사용하여, 실시예 169(i)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물을 n-헵탄/에틸 아세테이트(4/1)를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다.

[0919]

수율: 5.13g. MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 306 (M<sup>+</sup>).

[0920]

(ii) 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르

[0921]

당해 화합물은 출발 물질로서 톨루엔-4-설폰산 2-(3-메톡시페닐)-에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 169(ii)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 554 mg. MS (LC-MS-ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (M+H<sup>+</sup>).

[0922]

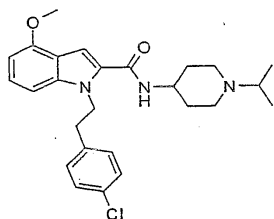
[0923] (iii) 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산

[0924] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 169(iii)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 384mg. MS (CI<sup>+</sup>): m/e = 296 (M+H<sup>+</sup>).

[0925] (iv) 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[0926] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-1H-인돌-2-카복실산을 사용하여, 실시예 169(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 44mg MS (LC-MS-ES<sup>+</sup>): m/e = 419 (M<sup>+</sup>).

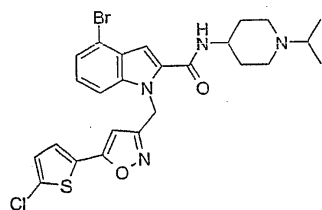
[0927] 실시예 172: 1-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0928]

[0929] 당해 화합물은 출발 물질로서 4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 169의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 수율: 67mg. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 454 (M<sup>+</sup>), 클로로 패턴.

[0930] 실시예 173: 4-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

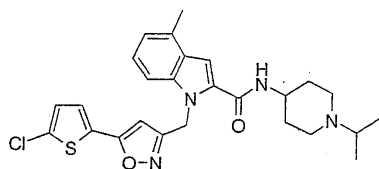


[0931]

[0932] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-브로모-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0933] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 562, 클로로 패턴.

[0934] 실시예 174: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



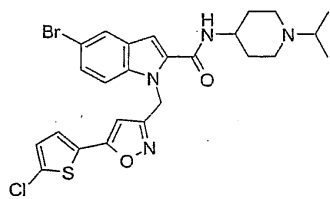
[0935]

[0936] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0937] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 497, 클로로 패턴.

[0938] 실시예 175: 5-브로모-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피

페리딘-4-일)-아미드

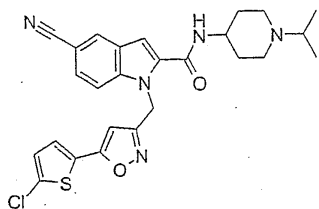


[0939]

[0940] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0941] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 562, 클로로 패턴.

[0942] 실시예 176: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-시아노-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

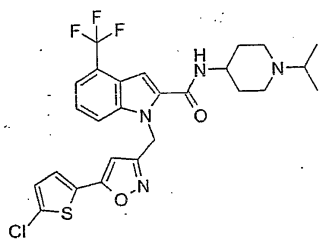


[0943]

[0944] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0945] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 508, 클로로 패턴.

[0946] 실시예 177: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

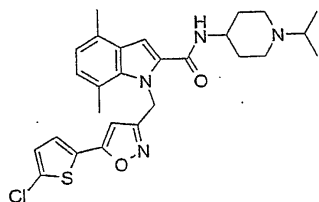


[0947]

[0948] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0949] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 551, 클로로 패턴.

[0950] 실시예 178: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0951]

[0952]

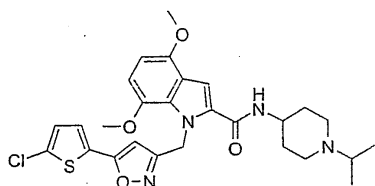
표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4,7-디메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0953]

MS (ESI+):  $m/e = 511$ , 클로로 패턴.

[0954]

실시예 179: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0955]

[0956]

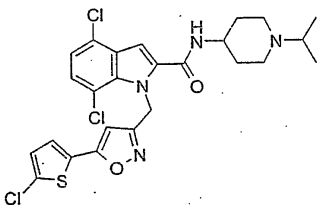
표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0957]

MS (ESI+):  $m/e = 543$ , 클로로 패턴.

[0958]

실시예 180: 4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0959]

[0960]

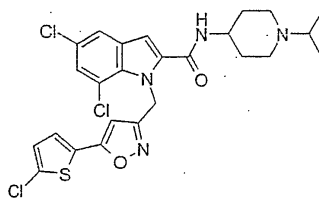
표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0961]

MS (ESI+):  $m/e = 551$ , 클로로 패턴.

[0962]

실시예 181: 5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[0963]

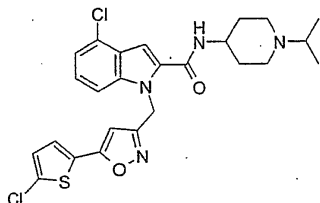
[0964]

표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예

1과 유사하게 제조되었다.

[0965] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 551, 클로로 패턴.

[0966] 실시예 182: 4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

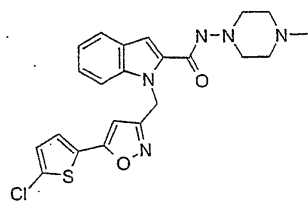


[0967]

[0968] 표제 화합물은 1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-클로로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0969] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 517, 클로로 패턴.

[0970] 실시예 183: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(4-메틸-피페라진-1-일)-아미드

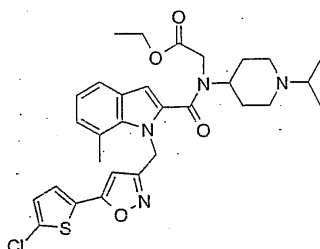


[0971]

[0972] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-메틸-피페라진-1-일아민을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[0973] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 456, 클로로 패턴.

[0974] 실시예 184: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



[0975]

[0976] (i) (1-이소프로필-피페리딘-4-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르

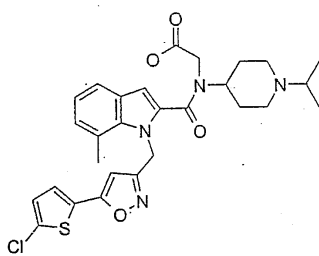
[0977] DMF 10ml 속의 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 1g의 용액에, 2-브로모아세트산 에틸 에스테르 1.2g, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.3g 및 NEt<sub>3</sub> 2ml를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 끝으로, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 10ml를 가하고 혼합물을 DCM을 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압하에 용매를 증발시킨 후, 생성물을 백색 발포체로서 수득하고, 추가의 정제없이 다음의 반응에 사용하였다.

[0978] 수율: 1.3g.

[0979] (ii) [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르

[0980] DMF 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 70mg의 용액에, NEt<sub>3</sub> 0.1ml, BOP-Cl 47mg 및 (1-이소프로필-피페리딘-4-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르 81mg을 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>®</sup> 카트리지를 통해 여과시키고 나서, 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여 H<sub>2</sub>O/MeCN 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 9.3mg MS (ES)<sup>+</sup>: m/e = 583, 클로로 패턴.

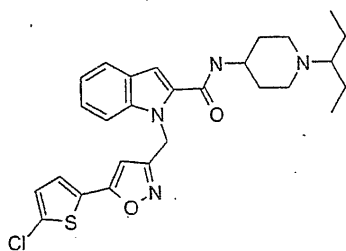
[0981] 실시예 185: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



[0982]

[0983] 물/THF 1:2 2ml 속의 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 15mg의 용액에, NaOH 수용액(2M) 25 $\mu$ l를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염산(5M)을 첨가하여 산성화시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 속에 용해시켰다. 무기 염을 여과하고, 여과물을 감압하에 농축시키고, 물 1ml 속에 용해시키고, 동결 건조시켜 백색 고체를 수득한다. 생성물은 이의 HCl 염으로서 수득되었다. 수율: 5mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 555, 클로로 패턴.

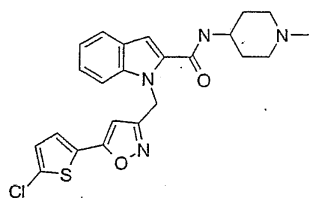
[0984] 실시예 186: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1-에틸-프로필)-피페리딘-4-일]-아미드



[0985]

[0986] 표제 화합물은 테트라하이드로-피란-4-온 대신에 펜탄-3-온을 사용하는 것을 제외하고 실시예 49와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 511. 클로로 팩턴.

[0987] 실시예 187: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드



[0988]

[0989]

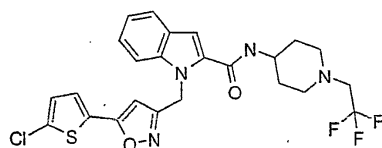
DMF 1ml 및  $\text{NEt}_3$  40 $\mu\text{l}$  속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액에, 메틸 요오다이드 24mg을 실온에서 가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[0990]

수율: 32mg MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 455$ , 클로로 패턴.

[0991]

실시예 188: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[0992]

[0993]

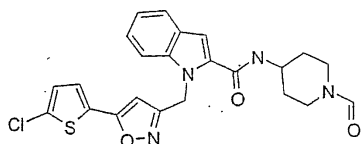
표제 화합물은 메틸 요오다이드 대신에 2-요오도-1,1,1-트리플루오로에탄을 사용하는 것을 제외하고 실시예 187과 유사하게 제조되었다.

[0994]

MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/e = 523$ , 클로로 패턴.

[0995]

실시예 189: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-포르밀-피페리딘-4-일)-아미드



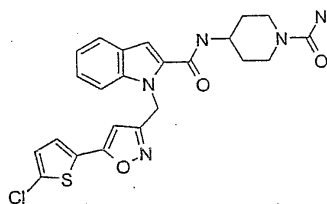
[0996]

[0997]

포름산 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액을 5시간 동안 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 백색 고체로서 수득되었다. 수율: 14mg MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 469$ , 클로로 패턴.

[0998]

실시예 190: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-카바모일-피페리딘-4-일)-아미드



[0999]

[1000]

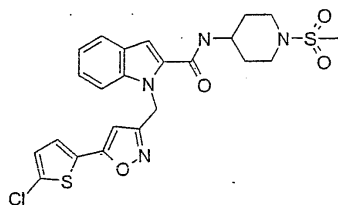
아세트산 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액에, KOCN 14mg을 실온에서 가하고, 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 백색 고체로서 수득되었다.

[1001]

수율: 31 mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 484, 클로로 패턴.

[1002]

실시예 191: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-아미드



[1003]

[1004]

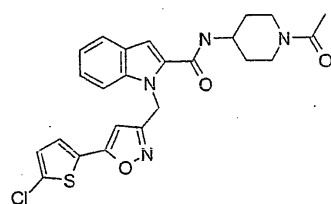
DCM 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액에, NEt<sub>3</sub> 0.3ml 및 메탄설포닐 클로라이드 20mg을 실온에서 가하고, 16시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 백색 고체로서 수득되었다.

[1005]

수율: 23 mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 519, 클로로 패턴.

[1006]

실시예 192: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-아세틸-피페리딘-4-일)-아미드



[1007]

[1008]

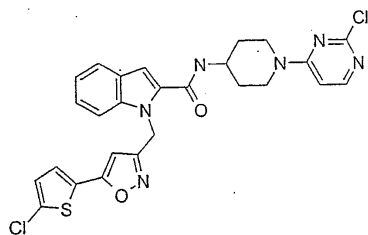
DCM 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액에, NEt<sub>3</sub> 0.3ml 및 아세트산 무수물 11mg을 실온에서 가하고, 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 백색 고체로서 수득되었다.

[1009]

수율: 24mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 483, 클로로 패턴.

[1010]

실시예 193: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드



(i) [1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-카바산 3급-부틸 에스테르

n-BuOH/물/NEt<sub>3</sub> 1:1:1 6ml 속의 피페리딘-4-일-카바산 3급-부틸 에스테르 500mg의 용액에, 2,4-디클로로-피리미딘 557mg을 가하고, 반응 혼합물을 밤새 100℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물과, 이 후 염수로 2회 세척된 에틸 아세테이트 속에 용해시켰다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄 2:1로 용출시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압하에 증발시켜 백색 고체를 수득하였다.

수율: 630mg.

(ii) 1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일아민

DCM 1ml 속의 [1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-카바산 3급-부틸 에스테르 250mg의 용액에, TFA 1ml를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 후, 톨루엔 10ml를 가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

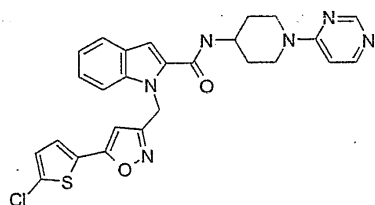
수율: 367mg.

(ii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-아미드

DCM 3ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 100mg의 용액에, TOTU 91mg 및 NEM 0.13ml를 가하였다. 당해 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 후, 1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일아민 트리플루오로 아세테이트 148mg을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 물 속의 0 내지 100% 아세트니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

수율: 71mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 553, 클로로 패턴.

실시예 194: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일)-아미드



(i) (1-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

에탄올 10ml 및 아세트산 0.3ml 속의 [1-(2-클로로-피리미딘-4-일)-피페리딘-4-일]-카바산 3급-부틸 에스테르 395mg의 용액에, Pd/C(10%) 20mg을 가하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징시켰다. 이 후, 플라스크를 수소 대기하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 10ml를 첨가한 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시켜 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 468mg.

[1025] (ii) 1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일아민

[1026] DCM 2ml 속의 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-카복산 3급-부틸 에스테르 468mg의 용액에, TFA 2ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 후, 톨루엔 10ml를 가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공증류시켜 황색 오일을 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세트레이트 염으로서 수득되었다.

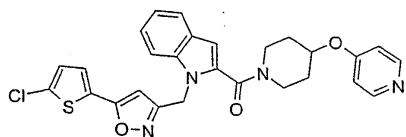
[1027] 수율: 703mg.

[1028] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일)-아미드

[1029] DCM 3ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 100mg의 용액에, TOTU 91mg 및 NEM 0.13ml를 가하였다. 당해 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 후, 1-피리미딘-4-일-피페리딘-4-일아민 트리플루오로아세트레이트 135mg을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 물 속의 0 내지 100% 아세트니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세트레이트 염으로서 수득되었다.

[1030] 수율: 52mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 519, 클로로 패턴.

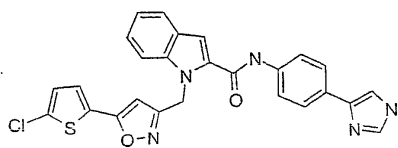
[1031] 실시예 195: {1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-일}-[4-(피리딘-4-일옥시)-피페리딘-1-일]-메탄온



[1032]

[1033] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-(피페리딘-4-일옥시)-피리딘(문헌[참조: Baxter, Andrew Douglas; Owen, David Alan; Montana, John Gary; Watson, Robert John PCT Int. Appl. (1999), 44 pp. WO 9924399 A1]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 519, 클로로 패턴.

[1034] 실시예 196: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[4-(1H-이미다졸-4-일)-페닐]-아미드

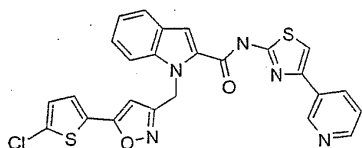


[1035]

[1036] 표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-(1H-이미다졸-4-일)-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[1037] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 500, 클로로 패턴.

[1038] 실시예 197: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (4-피리딘-3-일-티아졸-2-일)-아미드



[1039]

[1040]

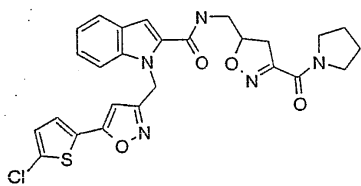
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다.

[1041]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 518, 클로로 패턴.

[1042]

실시예 198: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [3-(피롤리딘-1-카보닐)-4,5-디하이드로-이소옥사졸-5-일메틸]-아미드



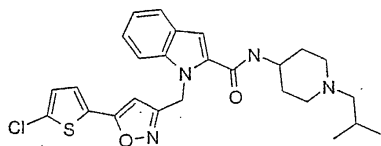
[1043]

[1044]

표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 (5-아미노메틸-4,5-디하이드로-이소옥사졸-3-일)-피롤리딘-1-일-메탄올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 538, 클로로 패턴.

[1045]

실시예 199: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소부틸-피페리딘-4-일)-아미드



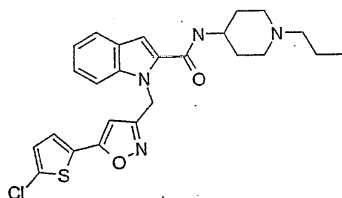
[1046]

[1047]

표제 화합물은 메틸 요오다이드 대신에 1-요오도-2-메틸프로판올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 187과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 497, 클로로 패턴.

[1048]

실시예 200: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-프로필-피페리딘-4-일)-아미드



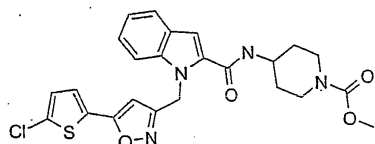
[1049]

[1050]

표제 화합물은 메틸 요오다이드 대신에 1-요오도프로판올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 187과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 483, 클로로 패턴.

[1051]

실시예 201: 4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르



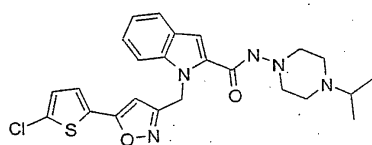
[1052]

[1053]

DCM 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액에,  $\text{NEt}_3$  0.3ml 및 메틸 클로로포르메이트 20mg을 실온에서 가하고, 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 백색 고체가 수득되었다. 수율: 24mg. MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e = 499$ , 클로로 패턴.

[1054]

실시예 202: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (4-이소프로필-피페라진-1-일)-아미드



[1055]

[1056]

(i) 4-아미노-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

[1057]

THF 20ml 및  $\text{NEt}_3$  1.37ml 속의 피페라진-1-일아민의 용액에, THF 5ml 속의  $\text{Boc}_2\text{O}$  2.2g을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml 및 물 20ml를 가하였다. 유기 층을 분리시키고, 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 생성물은 백색 고체로서 수득되었다.

[1058]

수율: 1.53g.

[1059]

(ii) 4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

[1060]

DCM 8ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 1g 및 NEM 1.3ml의 용액에, TOTU 914mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 4-아미노-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 673mg을 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트/헵탄 구배를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 직접 정제하였다. 수율: 1.1g.

[1061]

(iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페라진-1-일아미드

[1062]

MeOH 5ml 속의 4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 1.1g에, 포화 메탄올성 HCl 20ml를 가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 후, 톨루엔 70ml를 가하고, 용매를 감압하에 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 하이드로클로라이드 염으로서 수득되었다. 수율: 941mg.

[1063]

(v) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (4-이소프로필-피페라진-1-일)-아미드

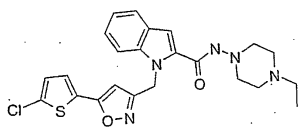
[1064]

메탄올 2ml, DMF 2ml 및 아세톤 0.2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페라진-1-일아미드 100mg에, THF(1M) 속의  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$  0.42ml를 가하고, 혼합물을 80°C로 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1065]

수율: 39mg MS( $\text{ESI}^+$ ):  $m/e = 484$ , 클로로 패턴.

[1066] 실시예 203: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (4-에틸-피페라진-1-일)-아미드

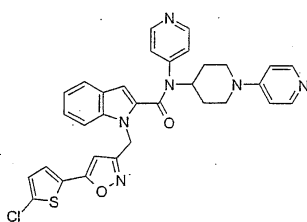


[1067]

[1068] 표제 화합물은 환원성 아미노화 단계에서 아세톤 대신에 아세트알데히드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 202와 유사하게 제조되었다.

[1069] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 470, 클로로 패턴.

[1070] 실시예 204: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-아미드



[1071]

[1072] (i) 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-카복산 3급-부틸 에스테르

[1073] n-부탄올/물/NEt<sub>3</sub> 1:1:1 9ml 속의 피페리딘-4-일-카복산 3급-부틸 에스테르 5g 및 4-클로로피리딘 하이드로클로라이드 8g의 용액을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 이 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시키고, DCM으로 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압하에 증발시켜 백색 발포체를 수득하였다. 수율: 7g.

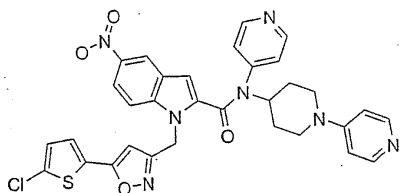
[1074] (ii) 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-아민

[1075] MeOH 10ml 속의 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-카복산 3급-부틸 에스테르 2g에, 포화 메탄올성 HCl 30ml를 가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 후, 톨루엔 70ml를 가하고, 용매를 감압하에 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 하이드로클로라이드 염으로서 수득되었다. 수율: 1.6g.

[1076] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-아미드

[1077] DCM 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 200mg 및 NEM 0.3ml의 용액에, TOTU 182mg를 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 후, 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-아민 170mg를 가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세트니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. 수율: 39mg MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 595, 클로로 패턴.

[1078] 실시예 205: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 피리딘-4-일-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-아미드



[1079]

[1080]

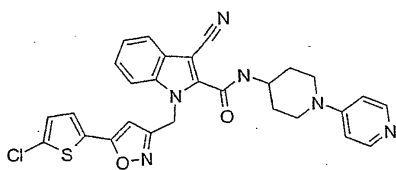
표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 204와 유사하게 제조되었다.

[1081]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 642, 클로로 패턴.

[1082]

실시예 206: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3-시아노-1H-인돌-2-카복실산(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드



[1083]

[1084]

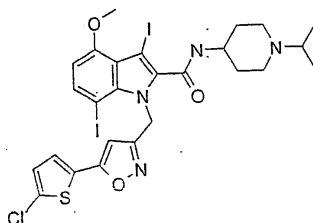
표제 화합물은 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 대신에 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 160과 유사하게 제조되었다.

[1085]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 543, 클로로 패턴.

[1086]

실시예 207: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1087]

[1088]

(i) 3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르

[1089]

DCM 15ml 속의 4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1g의 용액에, 비스(피리딘)요오도늄(I) 테트라플루오로보레이트 5.4g을 실온에서 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 이 후, 반응 혼합물을 DCM 20ml로 희석하고, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 포화 용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 추가의 정제없이 후속 반응에 사용하였다. 수율: 1.6g.

[1090]

(ii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산

[1091]

DMF 2ml 속의 3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 200 mg의 용액에, 수소화나트륨 20mg (오일 중의 60%)을 실온에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸(문헌[참조: Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨) 121mg을 가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 차후에 반응물을 실온으로 냉각시키고 물 5ml를 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용한 용

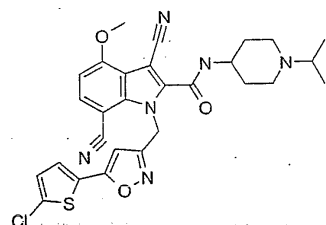
리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 THF/물 2:1 속의 수산화 리튬 일수화물 30mg으로 처리하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진한 염산 절반을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물 3ml로 세척하였다. 생성물을 감압하에 건조된 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 200mg.

[1092] (iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[1093] DCM 2ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 100mg 및 NEM 0.1ml의 용액에, TOTU 63mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 후, 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 41mg을 가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1094] 수율: 67mg MS (ESI+): m/e = 765, 클로로 패턴.

[1095] 실시예 208: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디시아노-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

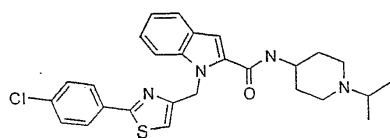


[1096]

[1097] DMF 1ml 및 THF 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-3,7-디요오도-4-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드 20mg의 용액에, CuCN 14mg, Et<sub>4</sub>NCN 4mg, DPPF 5mg을 가하고, 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼징시켰다. 이 후, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 3mg을 도입하고, 반응물을 마이크로파 조사 (150W, CEM Discover<sup>TM</sup> apparatus)하에 120℃로 5분 동안 가열하였다. 끝으로, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 10ml를 가하고, 혼합물을 DCM을 사용한 용리에 의해 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 동결 건조 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1098] 수율: 3mg MS (ESI+): m/e = 563, 클로로 패턴.

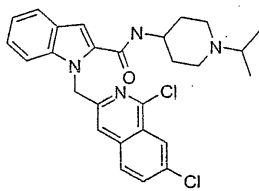
[1099] 실시예 209: 1-[2-(4-클로로-페닐)-티아졸-4-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1100]

[1101] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 4-클로로메틸-2-(4-클로로-페닐)-티아졸을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 493, 클로로 패턴.

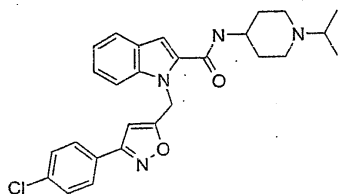
[1102] 실시예 210: 1-(1,7-디클로로-이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1103]

[1104] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 3-브로모메틸-1,7-디클로로-이소퀴놀린(문헌[참조: Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwu; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (1999), 300 pp. WO 9937304 A1]에 기술된 방법을 채용하여 제조됨)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 495, 클로로 패턴.

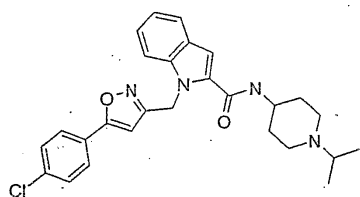
[1105] 실시예 211: 1-[3-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1106]

[1107] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 5-클로로메틸-3-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 477, 클로로 패턴.

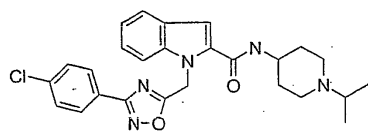
[1108] 실시예 212: 1-[5-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1109]

[1110] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 3-클로로메틸-5-(4-클로로-페닐)-이소옥사졸을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 477, 클로로 패턴.

[1111] 실시예 213: 1-[3-(4-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

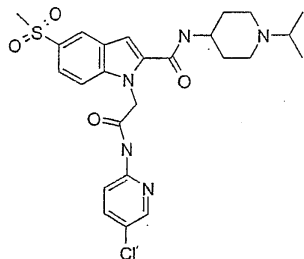


[1112]

[1113] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 5-클로로메틸-3-(4-

클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 478, 클로로 패턴.

[1114] 실시예 214: 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1115]

[1116] (i) 2-브로모-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-아세트아미드

[1117] 톨루엔 30ml 속의 5-클로로-피리딘-2-일아민 5g 및 피리딘 1.5ml의 용액에, 톨루엔 10ml 속에 용해된 브로모-아세트일 브로마이드 8g을 빙 냉각하에 적가하였다. 2시간 후, 침전물을 여과에 의해 분리시키고, 톨루엔으로부터 재결정화하여 백색 고체를 수득하였다.

[1118] 수율: 12g.

[1119] (ii) 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산

[1120] DMF 10ml 속의 5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1g의 용액에, 수소화나트륨 158mg(오일 속의 60%)을 실온에서 가하였다. 10분 동안 교반한 후, 2-브로모-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-아세트아미드 985mg을 가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물 7ml를 가한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 용출시켜 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물/THF 1:2 10ml에 용해시키고, KOH 수용액(10%) 2ml로 처리하였다. 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 염산(5M)으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 진공하에 건조시켜 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 수율: 1.1g.

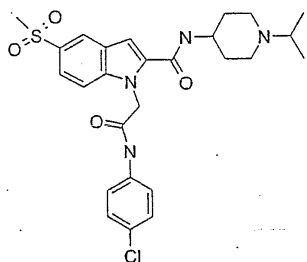
[1121] (iii)

1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[1122] DMF 5ml 및 NEt<sub>3</sub> 0.7ml 속의 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산 500mg의 용액에, BOP-Cl 312mg 및 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 264mg을 실온에서 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여 H<sub>2</sub>O/MeCN 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1123] 수율: 364mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 532, 클로로 패턴.

[1124] 실시예 215: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

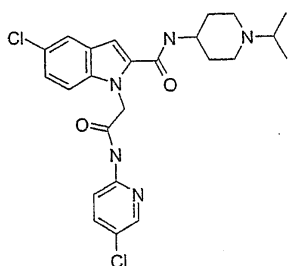


[1125]

[1126] 표제 화합물은 알킬화 단계에서 2-브로모-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-아세트아미드 대신에 2-브로모-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 214와 유사하게 제조되었다.

[1127] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 531, 클로로 패턴.

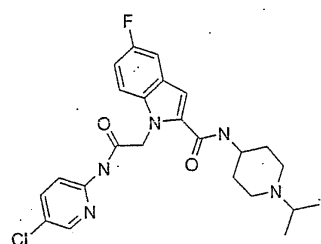
[1128] 실시예 216: 5-클로로-1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1129]

[1130] 표제 화합물은 5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 대신에 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 214와 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 488, 클로로 패턴.

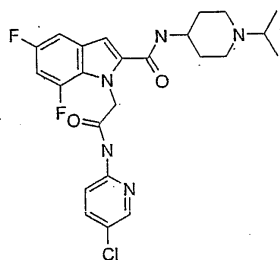
[1131] 실시예 217: 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1132]

[1133] 표제 화합물은 5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 대신에 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 214와 유사하게 제조되었다. MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 472, 클로로 패턴.

[1134] 실시예 218: 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



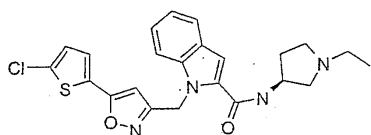
[1135]

[1136]

표제 화합물은 5-메탄설포닐-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 대신에 5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 214와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 490, 클로로 패턴.

[1137]

실시예 219: S-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피롤리딘-3-일)-아미드



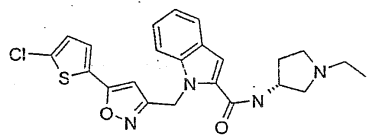
[1138]

[1139]

표제 화합물은 환원성 아미노 단계에서 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 대신에 3S-3-3급 부톡시카보닐피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 36과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 455, 클로로 패턴.

[1140]

실시예 220: R-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-에틸-피롤리딘-3-일)-아미드



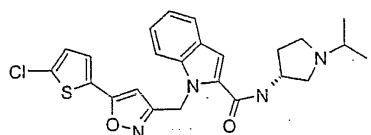
[1141]

[1142]

표제 화합물은 환원성 아미노 단계에서 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 대신에 3R-3-3급 부톡시카보닐피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 36과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 455, 클로로 패턴.

[1143]

실시예 221: R-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피롤리딘-3-일)-아미드



[1144]

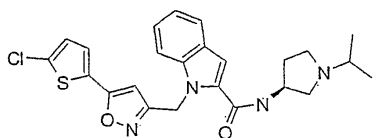
[1145]

표제 화합물은 환원성 아미노 단계에서 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 대신에 3R-3-3급 부톡시카보닐피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 469, 클로로 패턴.

[1146]

실시예 222: S-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피롤리딘-

3-일)-아미드



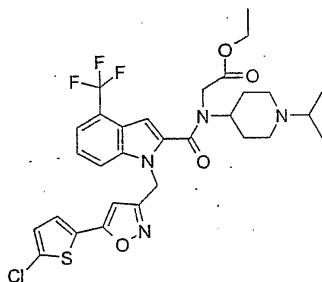
[1147]

[1148]

표제 화합물은 환원성 아미노 단계에서 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 대신에 3S-3-3급 부톡시카보닐피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 469, 클로로 패턴.

[1149]

실시예 223: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



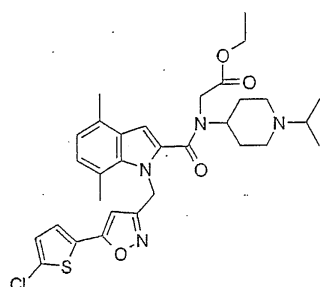
[1150]

[1151]

표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 637, 클로로 패턴.

[1152]

실시예 224: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



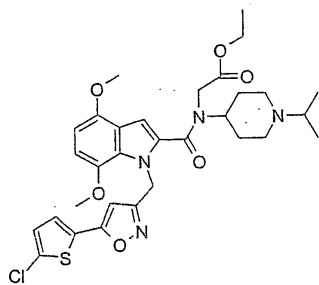
[1153]

[1154]

표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 597, 클로로 패턴.

[1155]

실시예 225: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



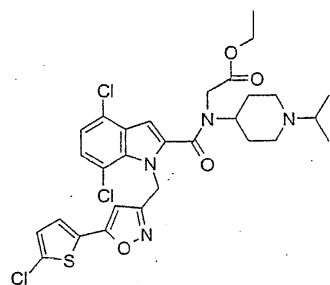
[1156]

[1157]

표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 629, 클로로 패턴.

[1158]

실시예 226: [{4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



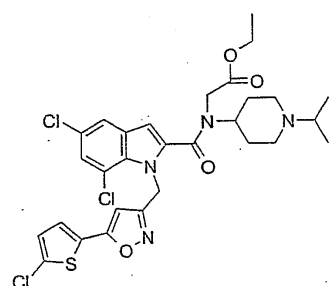
[1159]

[1160]

표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 638, 클로로 패턴.

[1161]

실시예 227: [{5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르



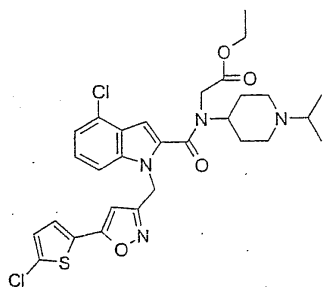
[1162]

[1163]

표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 638, 클로로 패턴.

[1164]

실시예 228: [{4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르

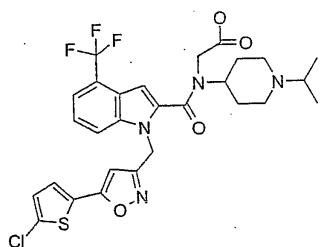


[1165]

[1166] 표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카복실산 대신에 4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 184와 유사하게 제조되었다.

[1167] MS (ESI+): m/e = 603, 클로로 패턴.

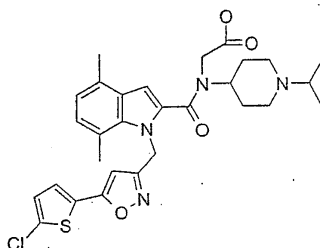
[1168] 실시예 229: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



[1169]

[1170] 표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 609, 클로로 패턴.

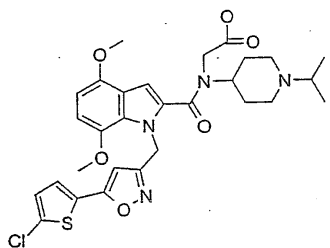
[1171] 실시예 230: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



[1172]

[1173] 표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 569, 클로로 패턴.

[1174] 실시예 231: [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



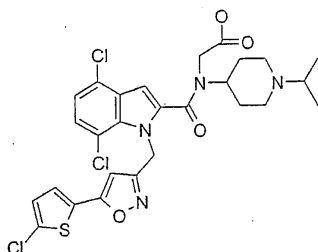
[1175]

[1176]

표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-4,7-디메톡시-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 601, 클로로 패턴.

[1177]

실시예 232: [{4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



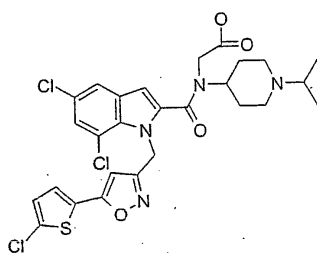
[1178]

[1179]

표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{4,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 609, 클로로 패턴.

[1180]

실시예 233: [{5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



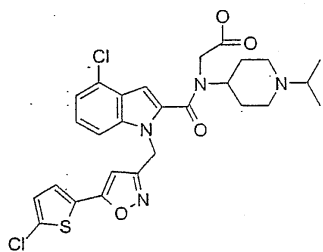
[1181]

[1182]

표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{5,7-디클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 609, 클로로 패턴.

[1183]

실시예 234: [{4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산



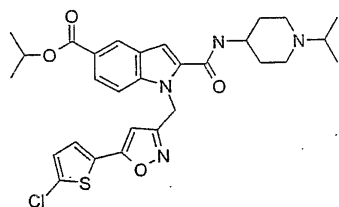
[1184]

[1185]

표제 화합물은 [{1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-7-메틸-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르 대신에 [{4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미노]-아세트산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 185와 유사하게 제조되었다. MS (ESI+): m/e = 575, 클로로 패턴.

[1186]

실시예 235: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르



[1187]

[1188]

(i) 1H-인돌-2,5-디카복실산 2-에틸 에스테르 5-이소프로필 에스테르

[1189]

DCM 400ml 속의  $\text{AlCl}_3$  15.5g의 용액에, 옥살릴 디클로라이드 10ml를 적가하였다. 이 후, 30분 후, DCM 100ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 10g을 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 쏟아붓고 DCM 500ml로 2회 추출하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 프로판-2-올 300ml 속에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 구배 1:10 → 4:1를 사용하여 용출시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율: 2.71 g.

[1190]

(ii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 2-에틸 에스테르 5-이소프로필 에스테르

[1191]

당해 화합물은 출발 물질로서 1H-인돌-2,5-디카복실산 2-에틸 에스테르 5-이소프로필 에스테르를 사용하여, 실시예 1(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물은 n-헥산/에틸 아세테이트 6:1을 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율 6.3g. MS (ESI+): m/e = 473 ( $M^+$ ) 클로로 패턴.

[1192]

(iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-이소프로필 에스테르

[1193]

THF 100ml 및 MeOH 40ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 2-에틸 에스테르 5-이소프로필 에스테르 6.21g의 용액에 1M LiOH 수용액 52ml를 가하고, 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 2M 염산으로 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고, 진공하에  $\text{P}_2\text{O}_5$ 로 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 수율: 5.77g.

[1194]

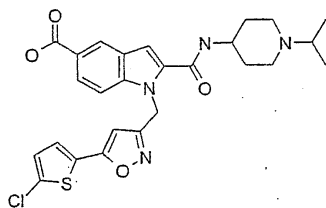
(iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르

[1195]

DMF 100ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-이소프로필 에스테르 5.77g 및 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 2.79g의 용액에, TOTU 4.25g 및 DIPEA 6.6ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 200ml에 용해시키고,  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 감압하

에 제거한 후, 잔류물을 DCM/MeOH/AcOH/H<sub>2</sub>O 95:5:0.5:0.5로 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 생성물을 이의 아세테이트 염으로서 수득하였다. 수율: 6.13g MS (ES<sup>+</sup>): m/e =569, 클로로 패턴.

[1196] 실시예 236: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산

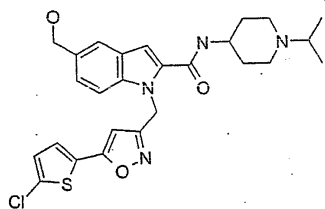


[1197]

[1198] MeOH 200ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르 6.13g의 용액에, 1M LiOH 수용액 54ml를 가하고, 60℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 2M 염산으로 pH 3으로 산성화시켰다. 이 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(2 X 200ml)로 추출하고, 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜, 용매를 감압하에 증발시킨 후 조 산 5.3g을 황색 고체로서 수득하였다. 당해 산 600mg을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% TFA를 사용하여 H<sub>2</sub>O/MeCN 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고, 2M 염산을 첨가한 후 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다.

[1199] 수율: 280mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e =527, 클로로 패턴.

[1200] 실시예 237: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-하이드록시메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

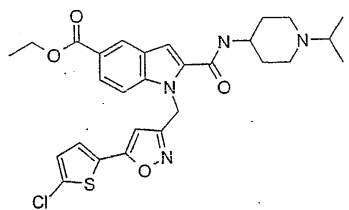


[1201]

[1202] THF 4ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 100mg 및 NEt<sub>3</sub> 50μl의 용액에, 에틸 클로로포르메이트 17μl를 -7℃에서 가하였다. -7℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 NaBH<sub>4</sub> 24mg으로 세척하고, 실온으로 가온시켰다. 2시간 후, NaBH<sub>4</sub> 24mg을 추가로 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 후, THF 4ml 속의 MeOH 110μl를 2시간 이내에 가하고, 반응 혼합물을 추가로 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 DCM/MeOH 8:2를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 감압하에 증발시켰다.

[1203] 수율: 39mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e =513, 클로로 패턴.

[1204] 실시예 238: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 에틸 에스테르



[1205]

[1206]

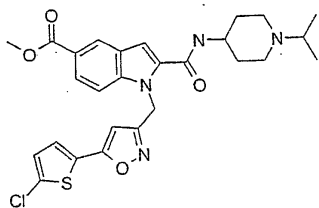
DMF 10ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 0.6g의 용액에, EtOH 0.4ml, DMAP 110mg 및 DCC 256mg을 순서대로 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 후, 침전물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, DCM/MeOH/AcOH/H<sub>2</sub>O 95:3:0.5:0.5를 사용하여 용출시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 용매를 감압하에 증발시켰다.

[1207]

수율: 418mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e =555, 클로로 패턴.

[1208]

실시예 239: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스테르



[1209]

[1210]

표제 화합물은 에스테르화 반응에서 에탄올 대신에 메탄올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 238과 유사하게 제조되었다.

[1211]

MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 541, 클로로 패턴.

[1212]

또한, 표제 화합물은 다음의 방법에 의해 제조될 수 있다:

[1213]

(i) 1H-인돌-2,5-디카복실산 5-메틸 에스테르

[1214]

4-아미노-3-요오도-벤조산 메틸 에스테르 25g, 2-옥소-프로피온산 19ml, 1,4-디아자-비스아일클로[2.2.2]옥탄 30.4g 및 Pd(OAc)<sub>2</sub> 1g의 용액을 아르곤하에 100℃로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 300ml와 1M 염산 200ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 고체(6.4g)를 수득하였다. 수성 층으로부터 부가 생성물이 백색 고체(7.9g)로서 서서히 침전되어 여과에 의해 수거되었다. 두 개의 분획을 배합하고, 진공하에 건조시키고, 추가의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 수율: 14.3g MS (ES<sup>+</sup>): m/e =220.

[1215]

(ii) 1H-인돌-2,5-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 5-메틸 에스테르

[1216]

톨루엔 300ml 속의 1H-인돌-2,5-디카복실산 5-메틸 에스테르 13g에, 디-3급-부톡시메틸-디메틸-아민 59ml를 80℃에서 적가하였다. 이 후, 반응 혼합물을 환류하에 추가로 6시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 DCM 300ml 속에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(2X100ml)으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 n-헵탄/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 감압하에 농축시켰다.

[1217]

수율: 8.3g MS (ES<sup>+</sup>): m/e =276.

[1218]

(iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 5-메틸

에스테르

[1219] 당해 화합물을 출발 물질로서 1H-인돌-2,5-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 5-메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물을 n-헵탄/에틸 아세테이트 6:1을 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다. 수율 9.6g. MS (ESI+): m/e = 417, 클로로 패턴.

[1220] (iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-메틸 에스테르

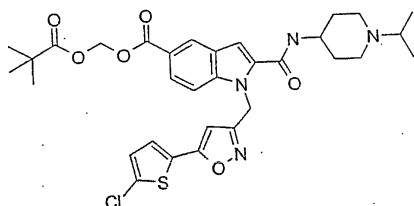
[1221] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 5-메틸 에스테르 9.5g을 트리플루오로-아세트산 300ml에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 후, 톨루엔 200ml를 가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 당해 방법을 3회 반복하고 나서, 잔류물을 진공하에 건조시켰다. 수율: 8.4g.

[1222] (v) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 메틸 에스테르

[1223] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1(vi)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물을 DCM/MeOH/AcOH/H<sub>2</sub>O 95:3:0.5:0.5를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다.

[1224] 수율 10g. MS (ESI+): m/e = 541, 클로로 패턴.

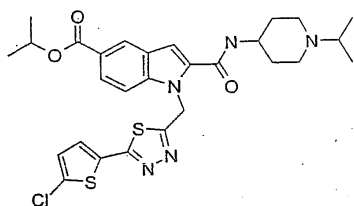
[1225] 실시예 240: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르



[1226]

[1227] DMF 30ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1.2g의 용액에, 2,2-디메틸-프로피온산 클로로메틸 에스테르 0.641g 및 NEt<sub>3</sub> 885 $\mu$ l를 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 후, 추가의 2,2-디메틸-프로피온산 클로로메틸 에스테르 0.32g 및 NEt<sub>3</sub> 295 $\mu$ l를 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 속에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 상을 분리시키고, 유기 상(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후)을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 1M 염산을 첨가하고 아세토니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다. 수율: 1.17g MS (ESI+): m/e = 641, 클로로 패턴.

[1228] 실시예 241: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르



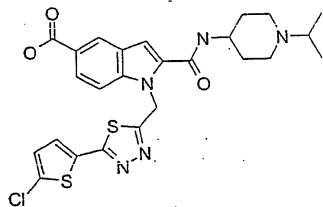
[1229]

[1230] 표제 화합물은 3-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸 대신에 2-브로모메틸-5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸(문헌[참조: Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436

A2]에 기술된 방법을 채택하여 제조됨)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 235와 유사하게 제조되었다.

[1231] MS(ESI<sup>+</sup>): m/e = 586, 클로로 패턴.

[1232] 실시예 242: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산

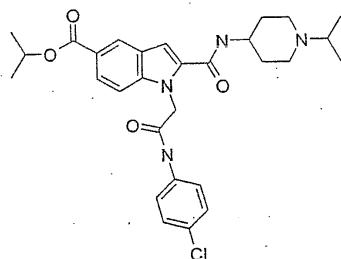


[1233]

[1234] 표제 화합물은 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르 대신에 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-[1,3,4]티아디아졸-2-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 236과 유사하게 제조되었다.

[1235] MS(ESI<sup>+</sup>): m/e = 544, 클로로 패턴.

[1236] 실시예 243: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르



[1237]

[1238] (i) 1H-인돌-2,5-디카복실산 5-이소프로필 에스테르

[1239] MeOH 50ml 속의 1H-인돌-2,5-디카복실산 2-에틸 에스테르 5-이소프로필 에스테르 855mg의 용액에, 1M LiOH 수용액 12.4ml를 가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열한 후, 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 1M 염산으로 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고, 진공하에 건조시켰다. 수율: 673mg.

[1240] (ii) 2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르

[1241] DMF 20ml 속의 1H-인돌-2,5-디카복실산 5-이소프로필 에스테르 673mg 및 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 702mg의 용액에, TOTU 1.07g 및 DIPEA 1.67ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 DCM 100ml 속에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 DCM/MeOH/AcOH/H<sub>2</sub>O 95:5:0.5:0.5를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 생성물은 이의 아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1242] 수율: 698mg.

[1243] (iii) 2-브로모-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드

[1244] 톨루엔 30ml 속의 4-클로로-페닐아민 5g 및 피리딘 1.5ml의 용액에, 톨루엔 10ml 속에 용해된 브로모-아세틸 브로마이드 8g을 빙 냉각하에 적가하였다. 2시간 후, 침전물을 여과에 의해 분리시키고, 톨루엔으로부터 재결정

화하여 백색 고체를 수득하였다.

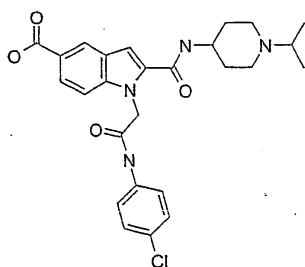
[1245] 수율: 10g.

[1246] (iv) 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르

[1247] DMF 2ml 속의 2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르 100mg의 용액에, 수소화나트륨(오일 속에서 60%) 8mg을 실온에서 가하였다. 30분 후, 2-브로모-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 67mg을 가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1248] 수율: 66mg MS (ESI+): m/e = 539, 클로로 패턴.

[1249] 실시예 244: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산

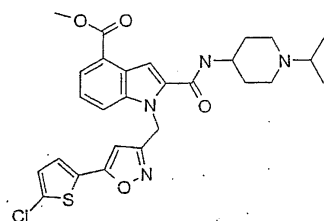


[1250]

[1251] MeOH 150ml 속의 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 이소프로필 에스테르 1.2g의 용액에, 1M LiOH 수용액 11ml를 가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 60℃로 가열하였다. 이 후, 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 2M 염산으로 pH 2로 산성화시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고, DCM/MeOH/AcOH/H<sub>2</sub>O 95:3:0.5:0.5로 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 감압하에 농축시켰다. 2M 염산 3ml를 가하고 동결 건조한 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다.

[1252] 수율: 499mg MS (ESI+): m/e = 497, 클로로 패턴.

[1253] 실시예 245: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 메틸 에스테르



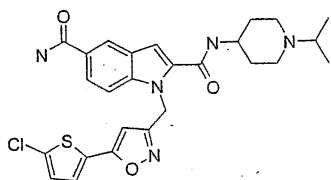
[1254]

[1255] (i) 4-브로모-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르

[1256] 톨루엔 150ml 속의 4-브로모-1H-인돌-2-카복실산 7g에, 디-3급-부톡시메틸-디메틸-아민 28ml를 80℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 12시간 동안 환류하에 가열하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 DCM 200ml 속에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(2 X 50ml)으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 n-헵탄/에틸 아세테이트 9:1을 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 감압하에 농축시켰다.

[1257] 수율: 6.5g MS (ESI+): m/e = 297.

- [1258] (ii) 1H-인돌-2,4-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르
- [1259] DMF 100ml 속의 4-브로모-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르 7.3g의 용액에,  $\text{NEt}_3$  6.8ml,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  276mg, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 128mg, MeOH 12ml를 가하고, 아르곤으로 15분 동안 퍼징시켰다. 이 후, 당해 용액을 일산화탄소로 퍼징시키고, 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 200ml 속에 용해시키고, 물 100ml로 세척하였다. 유기 층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 n-헵탄/에틸 아세테이트 9:1로 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 감압하에 농축시켰다.
- [1260] 수율: 3.8g MS (ESI+):  $m/e = 276$ .
- [1261] (iii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,4-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르
- [1262] 당해 화합물은 출발 물질로서 1H-인돌-2,4-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물을 n-헵탄/에틸 아세테이트 6:1을 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다. 수율 4.1g. MS (ESI+):  $m/e = 473(\text{M}^+)$  클로로 패턴.
- [1263] (iv) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,4-디카복실산 4-메틸 에스테르
- [1264] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,4-디카복실산 2-3급-부틸 에스테르 4-메틸 에스테르 4.1g을 트리플루오로-아세트산 100ml 속에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 후, 톨루엔 100ml를 가하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 당해 방법을 3회 반복하고 나서, 잔류물을 진공하에 건조시킨다.
- [1265] 수율: 3.4g MS (ESI+):  $m/e = 416$ , 클로로 패턴.
- [1266] (v) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 메틸 에스테르
- [1267] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,4-디카복실산 4-메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 235(iv)의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물을 DCM/MeOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  95:3:0.5:0.5를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다.
- [1268] 수율 4.2g. MS (ESI+):  $m/e = 541$ , 클로로 패턴.
- [1269] 실시예 246: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산
- 
- [1270]
- [1271] 당해 화합물은 출발 물질로서 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 메틸 에스테르를 사용하여, 실시예 236의 제조에 기술된 방법과 유사하게 제조되었다. 화합물은 DCM/MeOH/AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  95:3:0.5:0.5를 사용하여 용리시켜 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켰다.
- [1272] MS (ESI+):  $m/e = 527 (\text{M}^+)$ , 클로로 패턴.
- [1273] 실시예 247: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2,5-디카복실산 5-아미드 2-[(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드]



[1274]

[1275]

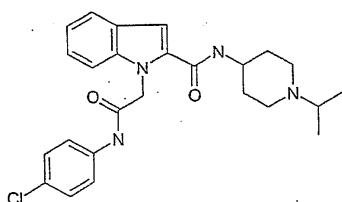
당해 화합물은 실시예 176에서 부산물로서 분리되었다.

[1276]

MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 526, 클로로 패턴.

[1277]

실시예 248: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1278]

[1279]

(i) 1H-인돌-2-카복실산 벤질 에스테르

[1280]

테트라하이드로-푸란 100ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 10.32g의 용액에, 디-이미다졸-1-일-메탄은 10.38g을 가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 페닐-메탄올 7.29ml를 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 나서, 물 200ml와 디클로로-메탄 200ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 추가의 물로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압하에 제거하고, 백색 고체가 수득되었다. 잔류물을 추가의 정제없이 직접 후속 반응시켰다.

[1281]

수율: 18.8g MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 252, 클로로 패턴.

[1282]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =7.65 (d, 1H), 7.40 (m, 7H); 7.25 (t, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.07 (t, 1H); 5.39 (s, 2H).

[1283]

(ii) 1-3급-부톡시카보닐메틸-1H-인돌-2-카복실산 벤질 에스테르

[1284]

N,N-디메틸포름아미드 70ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 벤질 에스테르 18.80g의 용액에, 수소화나트륨 1.98g을 0 °C에서 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 브로모-아세트산 3급-부틸 에스테르 15.91ml를 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물 300ml와 디클로로메탄 300ml 사이에 분배시켰다. 수성 층을 추가의 디클로로메탄 200ml로 2회 세척하였다. 후속적으로, 배합된 유기 상을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하였다. 여과 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에톡시-에탄/헵탄으로부터 결정화시켰다. 생성물은 백색 고체로서 수득되었다.

[1285]

수율: 23.8g MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 366, 클로로 패턴.

[1286]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); 7.46 (d, 2H); 7.38 (m, 5H); 7.15 (t, 1H); 5.35 (s, 2H); 5.28 (s, 2H); 1.39 (s, 9H).

[1287]

(iii) 1-3급-부톡시카보닐메틸-1H-인돌-2-카복실산

[1288]

N,N-디메틸포름아미드 10ml와 에탄올 10ml의 혼합물 속의 1-3급-부톡시카보닐메틸-1H-인돌-2-카복실산 벤질 에스테르 3.0g의 용액에, 팔라듐 0.5g, 5% 탄소를 가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 chem elut<sup>®</sup> 카트리지를 통해 여과시키고, 화합물을 에탄올로 용리시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 추가의 정제없이 직접 후속 반응시켰다.

[1289]

수율: 2.2g.

[1290]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =12.50 (s, 1H); 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H); 7.31 (t, 1H); 7.25 (s, 1H);

7.13 (t, 1H); 5.26 (s, 2H); 1.40 (s, 9H)

[1291] (iv) 3급-부틸[2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-인돌-1-일]-아세테이트

[1292] 디클로로메탄 3ml 속의 1-3급-부톡시카보닐메틸-1H-인돌-2-카복실산 0.5g 및 N-에틸모르폴린 0.91ml의 용액에, O-[(에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 0.6g을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1-이소프로필-피페리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 0.39g을 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 15ml와 디클로로메탄 15ml 사이에 분배시켰다. 유기 층을 추가의 물로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 백색 고체를 수득하였다. 잔류물을 추가의 정제없이 직접 후속 반응시켰다.

[1293] 수율: 0.51g MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 400.

[1294] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =8.38 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.11 (t, 1H); 5.27 (s, 2H); 3.55 (m, 1H); 2.82 (m, 2H); 2.30 (m, 1H), 2.18 (m, 2H); 1.77 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 0.98 (d, 6H).

[1295] (v) [2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-인돌-1-일]-아세트산

[1296] 디클로로-메탄 5ml 속의 3급-부틸[2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-인돌-1-일]-아세트산 0.51g의 용액에, 트리플루오로아세트산 1ml를 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하면, 백색 고체가 수득되며, 이를 톨루엔 15ml로 2회 공증발시켰다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1297] 수율: 0.43g MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 344.

[1298] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =12.6 (1H); 9.17 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.11 (t, 1H); 5.30 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.10 (m, 2H), 2.06 (m, 3H); 1.83 (m, 2H); 1.25 (d, 6H).

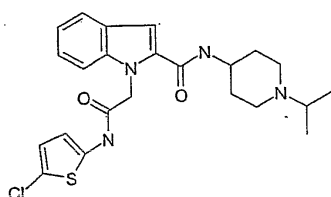
[1299] (vi) 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드

[1300] 디클로로-메탄 1ml 속의 [2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-인돌-1-일]-아세트산 50mg, 4-클로로-페닐아민 22mg 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드 37mg의 현탁액에, N-에틸모르폴린 0.08ml를 실온에서 가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트ونی트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1301] 수율: 12.6mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 453, 클로로 페틴.

[1302] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =10.44 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.58 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.28 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 5.45 (s, 2H); 4.03 (s, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 2.05 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 1.23 (d, 6H).

[1303] 실시예 249: 1-[(5-클로로-티오펜-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



[1304]

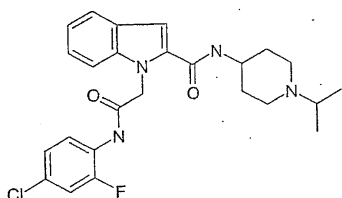
[1305] 표제 화합물은 4-클로로-페닐아민 대신에 5-클로로-티오펜-2-일아민(문헌[참조: Synth. Comm. 1977, 255-256]에

공개된 방법에 따라 제조됨)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 248과 유사하게 제조되었다.

[1306] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 459, 클로로 패턴.

[1307] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =11.72 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.53 (d, 1H); 5.46 (s, 2H); 4.00 (s, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 2.03 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 1.23 (d, 6H)

[1308] 실시예 250: 1-[(4-클로로-2-플루오로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



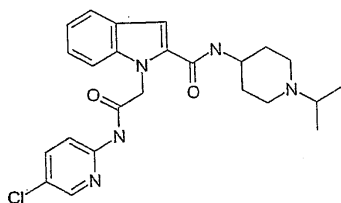
[1309]

[1310] 표제 화합물은 4-클로로-페닐아민 대신에 4-클로로-2-플루오로-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 248과 유사하게 제조되었다.

[1311] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 471, 클로로 패턴.

[1312] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =10.24 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 8.60 (d, 1H); 7.95 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 5.48 (s, 2H); 4.04 (s, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.10 (m, 2H), 2.08 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 1.25 (d, 6H).

[1313] 실시예 251: 1-[(5-클로로-피리딘-2-일카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



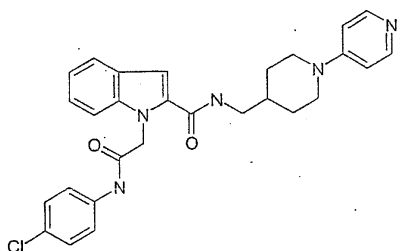
[1314]

[1315] 표제 화합물은 4-클로로-페닐아민 대신에 5-클로로-피리딘-2-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 248과 유사하게 제조되었다.

[1316] MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 454, 클로로 패턴.

[1317] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =10.99 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.58 (d, 1H); 8.39 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 5.45 (s, 2H); 4.02 (s, 1H); 3.43 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 2.03 (m, 3H); 1.80 (m, 2H); 1.23 (d, 6H).

[1318] 실시예 252: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일메틸)-아미드



[1319]

[1320] (i) 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르

[1321] N,N-디메틸포름아미드 10ml 속의 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 1.0g의 용액에, 수소화나트륨 0.14g을 0℃에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 2-브로모-N-(4-클로로-페닐)-아세트아미드 1.58g을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 15ml로 희석한 후, 혼합물을 chem elut<sup>R</sup> 카트리지를 통해 여과시키고, 화합물을 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 추가의 정제없이 직접 후속 비누화 반응시켰다.

[1322] 수율: 1.45g. MS (ESI+): m/e = 357, 클로로 패턴.

[1323] (ii) 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산

[1324] 테트라하이드로푸란 100ml 속의 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 1.45g의 용액에, 물 30ml 및 수산화칼륨 0.59g을 가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 6N 염산으로 산성화시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물 20ml로 세척하였다. 생성물은 감압하에 건조되어 백색 고체로서 수득되었다.

[1325] 수율: 1.37g. MS (ESI+): m/e = 329, 클로로 패턴.

[1326] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO/TMS): δ =10.50 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.58 (d, 1H); 7.37 (d, 2H); 7.32 (t, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 5.44 (s, 2H).

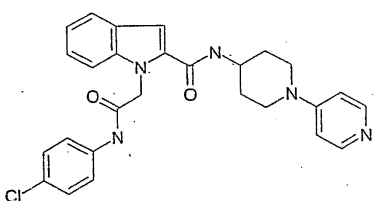
[1327] (iii) 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일메틸)-아미드

[1328] N,N-디메틸포름아미드 1ml 속의 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 50mg, (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-메틸아민 97mg 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드 38.7mg의 현탁액에, 트리에틸아민 61.7μl를 가하였다. 실온에서 16시간 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트니트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세트산 염으로서 수득되었다.

[1329] 수율: 6.9mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 502, 클로로 패턴.

[1330] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =13.14 (s, 1H); 10.45 (s, 1H), 8.63 (t, 1H); 8.17 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.12 (m, 3H); 5.43 (s, 2H); 4.13 (d, 2H); 3.13 (m, 4H); 1.80 (m, 2H); 1.21 (m, 3H).

[1331] 실시예 253: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리디닐-4-일)-아미드



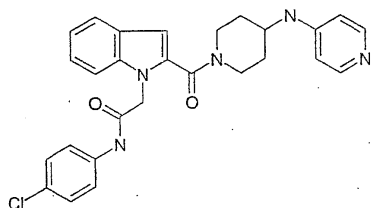
[1332]

[1333] 표제 화합물은 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-메틸아민 대신에 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 252와 유사하게 제조되었다.

[1334] MS ( $ES^+$ ): m/e= 488, 클로로 패턴.

[1335]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  =13.23 (s, 1H); 10.44 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); 8.23 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.23 (m, 4H); 7.12 (t, 1H); 5.44 (s, 2H); 4.20 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 1.95(m, 2H);1.58 (m, 2H).

[1336] 실시예 254: N-(4-클로로-페닐)-2-{2-[4-(피리딘-4-일아미노)-피페리딘-1-카보닐]-인돌-1-일}-아세트아미드



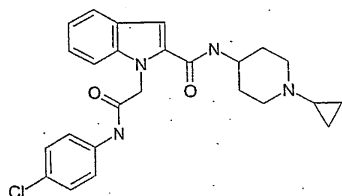
[1337]

[1338] 표제 화합물은 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-메틸아민 대신에 피페리딘-4-일-피리딘-4-일-아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 252와 유사하게 제조되었다.

[1339] MS ( $ES^+$ ): m/e= 488, 클로로 패턴.

[1340]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  =13.24 (s, 1H); 10.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H); 8.23 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.35 (d, 2H); 7.22 (m, 4H); 7.11 (t, 1H); 5.44 (s, 2H); 4.20 (m, 3H); 3.33 (m, 2H); 1.95 (m, 2H);1.57 (m, 2H).

[1341] 실시예 255: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-사이클로프로필-피페리딘-4-일)-아미드

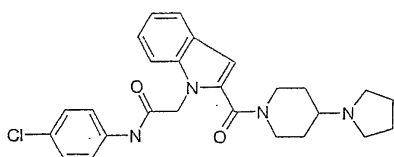


[1342]

[1343] 표제 화합물은 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-메틸아민 대신에 1-사이클로프로필-피페리딘-4-일아민을 사용하는 것을 제외하고 실시예 252와 유사하게 제조되었다. MS ( $ES^+$ ): m/e= 451, 클로로 패턴.

[1344]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  =10.44 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.57 (d, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.27 (t, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.12 (t, 1H); 5.44 (s, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.03 (m, 3H); 1.73 (m, 2H); 0.84 (m, 5H).

[1345] 실시예 256: N-(4-클로로-페닐)-2-[2-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-카보닐)-인돌-1-일]-아세트아미드



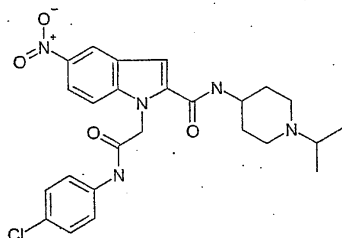
[1346]

[1347] 표제 화합물은 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,4']비피리딘-4-일)-메틸아민 대신에 4-피롤리딘-1-일-피페리딘

을 사용하는 것을 제외하고 실시예 252와 유사하게 제조되었다. MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 465, 클로로 패턴.

[1348] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =10.53 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.57 (m, 3H); 7.36 (d, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.13 (t, 1H); 6.76 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.45 (s, 2H); 3.45 (m, 3H); 3.06 (m, 3H); 1.97 (m, 7H); 1.55 (s, 2H).

[1349] 실시예 257: 1-[(4-클로로-페닐카바모일)-메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



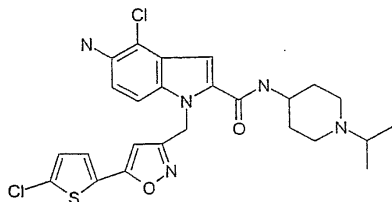
[1350]

[1351] 표제 화합물은 치환되지 않은 1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 대신에 5-니트로-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고 실시예 248과 유사하게 제조되었다.

[1352] MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 498, 클로로 패턴.

[1353] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ =10.53 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.83 (d, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.50 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 5.52 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.03 (m, 3H); 1.81 (m, 2H); 1.25 (d, 6H).

[1354] 실시예 258: 5-아미노-4-클로로-1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드



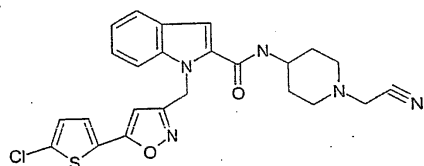
[1355]

[1356] 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-5-니트로-1H-인돌-2-카복실산(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아미드 24.4mg을 에탄올 1ml 속의 염화주석 이수화물 58.5mg의 용액에 가하였다. 12N 수성 염산 0.5ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 이는 수산화나트륨의 포화 수용액으로 pH 12로 염기성화되고, 생성물은 여과에 의해 분리되었다. 생성물은 감압하에 건조되어 백색 고체로서 수득되었다.

[1357] 수율: 10.0mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 532, 클로로 패턴.

[1358] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS): δ = 8.40 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.54 (s, 1H); 5.83 (s, 2H); 4.97 (s, 2H); 3.70 (m, 1H); 2.78 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 2.14 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 0.96 (d, 6H).

[1359] 실시예 259: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-시아노메틸-피페리딘-4-일)-아미드



[1360]

[1361]

에탄올 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 현탁액에, 탄산칼륨 43.5mg, 트리에틸아민 14.5 $\mu$ l 및 브로모-아세트니트릴 7.3 $\mu$ l를 가하였다. 실온에서 16시간 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트니트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1362]

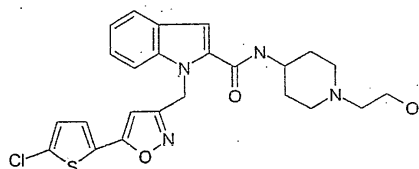
수율: 13.8mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 480, 클로로 패턴.

[1363]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 8.49 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 6.59 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 3.87 (m, 3H); 3.00 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.67 (m, 2H).

[1364]

실시예 260: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1365]

[1366]

표제 화합물은 브로모-아세트니트릴 대신에 2-브로모-에탄올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 259와 유사하게 제조되었다.

[1367]

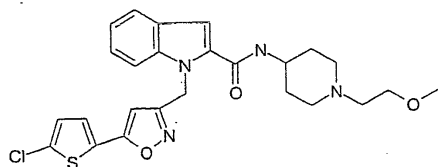
MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 485, 클로로 패턴

[1368]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 9.35 (s, 1H); 8.63 (m, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.14 (t, 1H); 6.59 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 5.33 (s, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.56 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.87 (m, 1H); 1.73 (m, 1H)

[1369]

실시예 261: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1370]

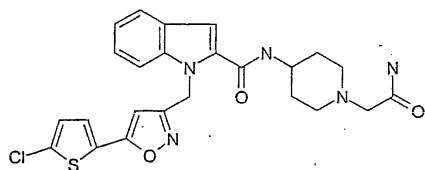
[1371]

표제 화합물은 용매로서 브로모-아세트니트릴 및 아세트니트릴 대신에 1-브로모-2-메톡시-에탄올을 사용하는 것을 제외하고 실시예 259와 유사하게 제조되었다. MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 499, 클로로 패턴.

[1372]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 9.30 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.15 (t, 1H); 6.58 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.67 (t, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.33 (s, 3H); 3.28 (t, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.83 (m, 2H).

[1373] 실시예 262: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-카바모일메틸-피페리딘-4-일)-아미드



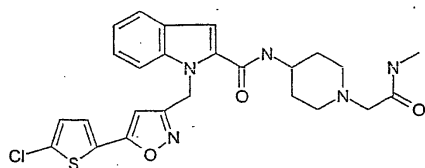
[1374]

[1375] 아세트ونی트릴 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 현탁액에, 에틸-다이소프로필-아민 42.4 $\mu$ l 및 2-클로로-아세트아미드 29.4mg을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트니트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세트레이트 염으로서 수득되었다.

[1376] MS ( $ES^+$ ): m/e= 498, 클로로 패턴.

[1377]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 9.62 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.15 (t, 1H); 6.58 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.00 (m, 4H).

[1378] 실시예 263: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산(1-메틸카바모일메틸-피페리딘-4-일)-아미드



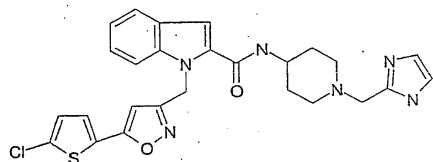
[1379]

[1380] 표제 화합물은 2-클로로-아세트아미드 대신에 2-클로로-N-메틸-아세트아미드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 262와 유사하게 제조되었다.

[1381] MS ( $ES^+$ ): m/e= 512, 클로로 패턴.

[1382]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 9.74 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.14 (t, 1H); 6.56 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.00 (m, 1H); 3.88 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.69 (d, 3H); 2.04 (m, 2H); 1.92 (m, 2H).

[1383] 실시예 264: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(1H-이미다졸-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1384]

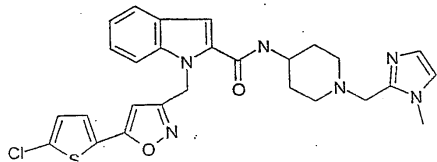
[1385] 1,2-디클로로-에탄 1.5ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 66.76mg, 빙초산 18 $\mu$ l 및 1H-이미다졸-2-카브알데히드 11.1mg으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트니트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생

성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1386] MS ( $ES^+$ ): m/e= 521, 클로로 패턴.

[1387]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 8.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.29 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 6.57 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.13 (m, b); 3.87 (m, b); 3.18 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.75 (m, 2H).

[1388] 실시예 265: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일메틸)-피페리딘-4-일]-아미드



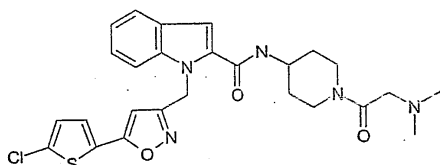
[1389]

[1390] 표제 화합물은 1H-이미다졸-2-카르보알데히드 대신에 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르보알데히드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 264와 유사하게 제조되었다.

[1391] MS ( $ES^+$ ): m/e= 535, 클로로 패턴.

[1392]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 8.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.14 (t, 1H); 6.57 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.13 (m, b); 3.93 (m, b); 3.78 (s, 3H); 3.23 (m, b); 1.95 (m, 2H); 1.75 (m, 2H).

[1393] 실시예 266: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-디메틸아미노-아세틸)-피페리딘-4-일]-아미드

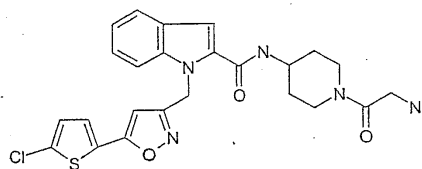


[1394]

[1395] N,N-디메틸포름아미드 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg의 용액을 탄산칼륨 29.0mg, 에틸-디이소프로필-아민 187.5 $\mu$ l 및 클로로-아세틸 클로라이드 16.7 $\mu$ l로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 디메틸아민 하이드로클로라이드 19.5mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트오닐트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다. MS ( $ES^+$ ): m/e= 526, 클로로 패턴.

[1396]  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO/TMS): 방향족 및 아미드 잔기에 대해 특징적인 양자: 9.50 (s, 1H); 8.53 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.15 (t, 1H); 6.59 (s, 1H).

[1397] 실시예 267: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-아미노-아세틸)-피페리딘-4-일]-아미드



[1398]

[1399]

(i) {2-[4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-카바산 3급-부틸 에스테르

[1400]

디클로로-메탄 1ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 피페리딘-4-일아미드 50mg 및 N-에틸모르폴린 44.1 $\mu$ l의 용액에, O-[(에톡시카보닐)시아노메틸렌아미노]-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 28.5mg을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3급-부톡시카보닐아미노-아세트산 15.2mg을 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 예비 HPLC(C18 역상 컬럼, 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 물/아세트니트릴 구배 용리시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발시키고 동결 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득되었다.

[1401]

수율: 22.0mg MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 598.

[1402]

(ii) 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-아미노-아세틸)-피페리딘-4-일]-아미드

[1403]

메탄올 속의 8N 염산 용액 5ml 속의 {2-[4-({1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-1H-인돌-2-카보닐}-아미노)-피페리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-카바산 3급-부틸 에스테르 22.0mg의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 10ml를 반응 혼합물에 가하고, 생성된 혼합물을 동결 건조하여 백색 고체를 수득하였다. 생성물은 이의 하이드로클로라이드 염으로 수득되었다.

[1404]

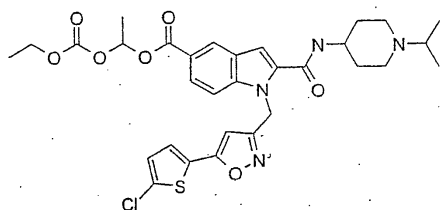
MS (ES<sup>+</sup>): m/e= 498, 클로로 패턴.

[1405]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO/TMS):  $\delta$  = 8.54 (d, 1H); 8.03 (m, 2H); 7.68 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.28 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 6.59 (s, 1H); 5.90 (s, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 1.90 (m, 2H); 1.54 (m, 1H); 1.44 (m, 1H).

[1406]

실시예 268: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르



[1407]

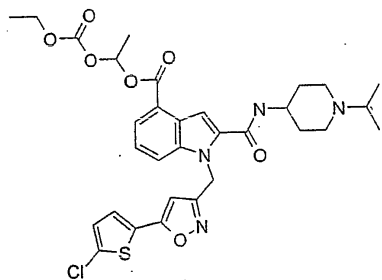
[1408]

DMF 15ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 하이드로클로라이드 0.39g의 용액에, KI 0.23g, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.383g 및 1-클로로에틸-에틸카보네이트 0.37ml를 가하고, 반응 혼합물을 아르곤 대기하에서 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여과하고, 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세트니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 1M 염산을 가하고 아세트니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다. 수율: 0.33g MS (ESI<sup>+</sup>): m/e = 643, 클로로 패턴.

[1409]

실시예 269: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-

1H-인돌-4-카복실산 1-에톡시카보닐옥시-에틸 에스테르



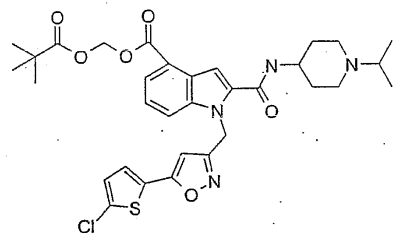
[1410]

[1411]

DMF 20ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 하이드로클로라이드 0.6g의 용액에, KI 0.679g, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.13g 및 1-클로로에틸-에틸카보네이트 1.094ml를 가하고, 반응 혼합물을 아르곤 대기하에서 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 여과하고, 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 직접 정제하였다. 1M 염산을 가하고 아세토니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다. 수율: 0.56g MS (ESI+): m/e = 643, 클로로 패턴.

[1412]

실시예 270: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 2,2-디메틸-프로피오닐옥시메틸 에스테르



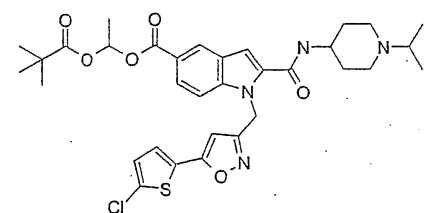
[1413]

[1414]

DMF 20ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 0.6g의 용액에, 2,2-디메틸-프로피온산 클로로메틸 에스테르 0.319g 및 NEt<sub>3</sub> 441μl를 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 후, 추가의 2,2-디메틸-프로피온산 클로로메틸 에스테르 0.16g 및 NEt<sub>3</sub> 147μl를 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 속에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 상을 분리시키고, 유기 상(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킴)을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 1M 염산을 가하고 아세토니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다. 수율: 0.5g MS (ESI+): m/e = 641, 클로로 패턴.

[1415]

실시예 271: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르



[1416]

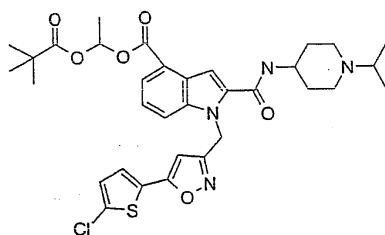
[1417]

아세톤 30ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르

일)-1H-인돌-5-카복실산 0.5g의 현탁액에, DBU 531 $\mu$ l를 가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 당해 용액에, 2,2-디메틸-프로피온산 1-브로모-에틸 에스테르 0.556g(문헌[참조: E. Defossa et al., Liebigs Ann. 1996, 1743-1749]에 기술된 바와 같이 제조됨)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 후, 추가의 DBU 266 $\mu$ l 및 2,2-디메틸-프로피온산 1-브로모-에틸 에스테르 0.185g을 가하였다. 실온에서 16시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 1M 염산을 가하고 아세토니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다.

[1418] 수율: 0.48g MS (ESI+): m/e = 655, 클로로 패턴.

[1419] 실시예 272: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-에틸 에스테르

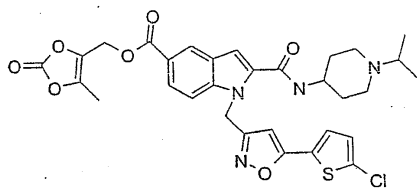


[1420]

[1421] 아세톤 30ml 속의 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 0.427g의 현탁액에, DBU 453 $\mu$ l를 가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 당해 용액에, 2,2-디메틸-프로피온산 1-브로모-에틸 에스테르(문헌[참조: E. Defossa et al., Liebigs Ann. 1996, 1743-1749]에 기술된 바와 같이 제조됨) 0.475g을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 후, 추가의 DBU 227 $\mu$ l 및 2,2-디메틸-프로피온산 1-브로모-에틸 에스테르 0.158g을 가하였다. 실온에서 16시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 물 속의 0 내지 100% 아세토니트릴(+0.01% 트리플루오로아세트산)의 구배를 사용하여 용리시키는 예비 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 1M 염산을 가하고 아세토니트릴/물 혼합물 속에서 동결 건조시킨 후, 생성물은 이의 하이드로클로라이드로서 수득되었다.

[1422] 수율: 0.4g MS (ESI+): m/e = 655, 클로로 패턴.

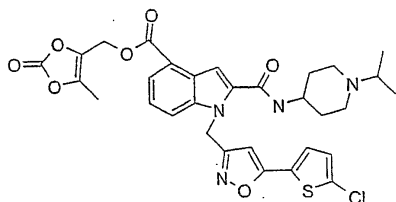
[1423] 실시예 273: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸



[1424]

[1425] 이는 문헌[참조: H. Yanagisawa et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 323-338]에 기술된 방법에 의해 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 및 4-클로로메틸-5-메틸-[1,3]디옥솔-2-온으로부터 제조될 수 있다.

[1426] 실시예 274: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸



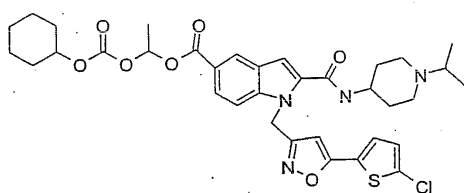
[1427]

[1428]

이는 문헌[참조: H. Yanagisawa et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 323-338]에 의해 기술된 방법에 의해 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 및 4-클로로메틸-5-메틸-[1,3]디옥솔-2-온으로부터 제조될 수 있다.

[1429]

실시예 275: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르



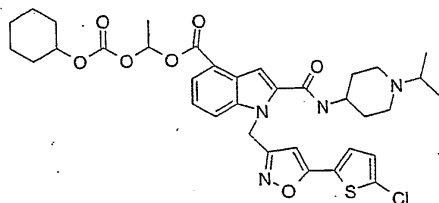
[1430]

[1431]

이는 문헌[참조: K. Kubo et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 2343-2349]에 의해 기술된 방법에 의해 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-5-카복실산 및 사이클로헥실 1-클로로에틸 카보네이트로부터 제조될 수 있다.

[1432]

실시예 276: 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시-에틸 에스테르



[1433]

[1434]

이는 문헌[참조: K. Kubo et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 2343-2349]에 의해 기술된 방법에 의해 1-[5-(5-클로로-티오펜-2-일)-이소옥사졸-3-일메틸]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일카바모일)-1H-인돌-4-카복실산 및 사이클로헥실 1-클로로에틸 카보네이트로부터 제조될 수 있다.

[1435]

약리학적 시험

[1436]

인자 Xa 또는 인자 VIIa, 또는 트롬빈, 플라스민 또는 트립신과 같은 기타 효소를 억제하는 화학식 1의 화합물의 능력은 억제 상수  $K_i$ 와 관련된 효소 활성도를 50%까지 억제하는 화학식 1의 화합물의 농도, 즉  $IC_{50}$  값을 측정함으로써 평가될 수 있다. 정제된 효소가 발색 분석에 사용되었다. 기질 가수분해 반응 속도의 50% 감소를 야기하는 억제제의 농도는 화학식 1의 화합물의 농도의 로그에 대한 (억제되지 않은 대조군과 비교하여) 가수분해 반응의 상대 속도를 플로팅한 후, 선형 회귀에 의해 측정되었다. 억제 상수  $K_i$ 를 계산하기 위해,  $IC_{50}$  값이 다음의 수학적 I를 사용하여 기질과의 경쟁에 대해 보정되었다.

## 수학식 1

[1437] 
$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{기질 농도} / K_m)\}$$

[1438] 위의 수학식 1에서,

[1439]  $K_m$ 은 본원에서 참조로 인용되는 문헌[참조: Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125]에서의 미카엘-멘텐(Michaelis-Menten) 상수이다.

[1440] a) 인자 Xa 분석

[1441] 인자 Xa 활성의 억제를 측정하기 위한 분석에서, TBS-PEG 완충제(50mM 트리스-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v)  $NaN_3$ )가 사용되었다.  $IC_{50}$ 은 Costar 절반 면적 마이크로타이터 판의 적당한 웰(well)에서 TBS-PEG 속의 사람 인자 Xa[참조: Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana] 25  $\mu$ l, TBS-PEG 속의 10%(v/v) DMSO(억제되지 않은 대조군) 또는 TBS-PEG 속의 10%(v/v) DMSO로 희석된 시험 화합물의 각종 농축물 40  $\mu$ l, 및 TBS-PEG 속의 기질 S-2765(N( $\alpha$ )-벤질옥시카보닐-D-Arg-Gly-L-Arg-p-니트로아닐리드[참조: Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio]를 배합함으로써 측정되었다. 분석은 화학식 1의 화합물과 효소를 10분 동안 예비 배양함으로써 수행되었다. 이 후, 분석은 최종 용적 100  $\mu$ l를 획득하기 위해 기질을 첨가함으로써 개시되었다. 발색 기질 가수분해의 초기 속도는 시간 코스의 선형 부분 동안에 (일반적으로, 기질 첨가한 지 1.5분 후) 25°C에서 Bio-tek 기구 운동 판 해독기(Ceres UV900HDI)를 사용하여 405nm에서의 흡광도의 변화에 의해 측정되었다. 효소 농도는 0.5M이고, 기질 농도는 140  $\mu$ M이었다.

[1442] b) 인자 VIIa 분석

[1443] 인자 VIIa/조직 인자 활성도를 향한 억제 활성도는 본원에서 참조로 인용된 문헌[참조: J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059]에서 이미 기술된 바와 같이 본질적으로 발색 분석을 사용하여 측정되었다. 운동 분석은 운동 판 해독기(Molecular Devices Spectramax 250)를 사용하여 절반 영역 마이크로타이터 판(Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) 속에서 25°C에서 수행되었다. 통상의 분석은 사람 인자 VIIa 25  $\mu$ l 및 10% DMSO/TBS-PEG 완충제(50mM Tris, 15mM NaCl, 5mM  $CaCl_2$ , 0.05% PEG 8000, pH 8.15) 속의 억제제 희석물 40  $\mu$ l와 배합된 TF(5nM 및 10nM, 각각의 최종 농도)로 이루어졌다. 예비배양 기간 15분 후, 분석은 발색 기질 S-2288(D-Ile-Pro-Arg-p-니트로아닐리드, Pharmacia Hepar Inc., 500  $\mu$ l의 최종 농도) 35  $\mu$ l를 가하여 개시되었다. 결과(인자 Xa를 억제하기 위한 억제 상수  $K_i$ (FXa))를 표 1에 나타낸다.

표 1

| 실시예 | Ki(FXa) [μM] | 실시예 | Ki(FXa) [μM] | 실시예 | Ki(FXa) [μM] |
|-----|--------------|-----|--------------|-----|--------------|
| 1   | 0,0033       | 70  | 0,114        | 215 | 0,023        |
| 2   | 0,020        | 71  | 0,277        | 216 | 0,009        |
| 3   | 0,001        | 72  | 0,167        | 217 | 0,700        |
| 4   | 0,834        | 119 | 0,040        | 218 | 0,001        |
| 5   | 0,005        | 120 | 0,004        | 219 | 0,173        |
| 6   | 0,013        | 121 | 0,003        | 220 | 0,102        |
| 7   | 0,004        | 122 | 0,002        | 221 | 0,048        |
| 8   | 0,009        | 123 | 0,002        | 222 | 0,103        |
| 9   | 0,003        | 146 | 0,44         | 223 | 0,110        |
| 10  | 0,182        | 148 | 1,930        | 224 | 0,021        |
| 11  | 0,0001       | 157 | 0,686        | 225 | 0,026        |
| 12  | 0,114        | 159 | 0,002        | 226 | 0,083        |
| 13  | 0,00025      | 160 | 0,0001       | 227 | 0,088        |
| 14  | 1,718        | 161 | 0,0001       | 228 | 0,051        |
| 15  | 0,0035       | 162 | 0,057        | 229 | 0,172        |
| 16  | 0,055        | 163 | 0,654        | 230 | 0,012        |
| 17  | 1,966        | 165 | 0,765        | 231 | 0,020        |
| 18  | 0,016        | 169 | 0,073        | 232 | 0,055        |
| 19  | 0,050        | 170 | 0,47         | 233 | 0,074        |
| 20  | 0,007        | 172 | 0,041        | 234 | 0,056        |
| 21  | 0,007        | 173 | 0,015        | 235 | 0,042        |
| 22  | 0,217        | 174 | 0,003        | 236 | 0,010        |

[1444]

|     |                    |     |                    |     |                    |
|-----|--------------------|-----|--------------------|-----|--------------------|
| 23  | 0,003              | 175 | 0,009              | 237 | 0,003              |
| 24  | 0,132              | 176 | 0,002              | 238 | 0,011              |
| 실시예 | Ki(FXa) [ $\mu$ M] | 실시예 | Ki(FXa) [ $\mu$ M] | 실시예 | Ki(FXa) [ $\mu$ M] |
| 25  | 0,336              | 177 | 0,015              | 239 | 0,005              |
| 26  | 0,0001             | 178 | 0,0013             | 240 | 0,035              |
| 27  | 0,0002             | 179 | 0,0055             | 242 | 0,004              |
| 28  | 0,014              | 180 | 0,024              | 243 | 0,010              |
| 29  | 0,019              | 181 | 0,014              | 244 | 0,004              |
| 30  | 0,025              | 182 | 0,005              | 246 | 0,004              |
| 31  | 0,018              | 183 | 0,076              | 247 | 0,024              |
| 32  | 0,037              | 184 | 0,013              | 248 | 0,003              |
| 33  | 0,011              | 185 | 0,005              | 249 | 0,015              |
| 34  | 2,997              | 186 | 0,220              | 250 | 0,031              |
| 35  | 0,502              | 187 | 0,040              | 251 | 0,001              |
| 36  | 0,018              | 188 | 1,031              | 252 | 0,230              |
| 37  | 0,003              | 189 | 2,020              | 253 | 0,340              |
| 38  | 0,701              | 190 | 1,075              | 254 | 0,223              |
| 39  | 2,001              | 191 | 0,136              | 255 | 0,106              |
| 41  | 1,029              | 192 | 0,763              | 256 | 0,754              |
| 43  | 0,504              | 193 | 0,199              | 257 | 0,006              |
| 46  | 0,161              | 194 | 0,095              | 258 | 0,011              |
| 47  | 0,064              | 199 | 0,142              | 259 | 0,772              |
| 48  | 0,027              | 200 | 0,064              | 260 | 0,131              |
| 50  | 0,071              | 201 | 1,782              | 261 | 0,139              |
| 51  | 0,106              | 202 | 0,020              | 262 | 0,250              |
| 52  | 0,089              | 203 | 0,028              | 263 | 0,580              |
| 55  | 1,700              | 204 | 0,074              | 264 | 0,559              |
| 61  | 0,475              | 205 | 0,034              | 265 | 0,404              |
| 66  | 0,043              | 206 | 0,012              | 267 | 0,891              |
| 67  | 0,187              | 208 | 0,001              | 268 | 0,042              |
| 69  | 0,159              | 210 | 0,079              | 269 | 0,007              |

[1445]

|  |  |     |       |     |       |
|--|--|-----|-------|-----|-------|
|  |  | 211 | 0,400 | 270 | 0,013 |
|  |  | 212 | 0,810 | 271 | 0,092 |
|  |  | 213 | 2,230 | 272 | 0,017 |
|  |  | 214 | 0,052 |     |       |

[1446]