



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0026357

(43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2006-7014178

(22) 출원일자 2006년07월14일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월14일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/000085

(87) 국제공개번호 WO 2005/067923

국제출원일자 2005년01월13일

국제공개일자 2005년07월28일

(30) 우선권주장 0400895.9 2004년01월15일 영국(GB)

(71) 출원인 스미스클라인 비참 코포레이션
미국 19101 펜실바니아주 필라델피아 원 프랭클린 플라자

(72) 발명자 볼드윈, 이안, 로버트
영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 거넬스 우드 로드글락소
스미스클라인
밤버러, 폴
영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 거넬스 우드 로드글락소
스미스클라인
크리스토퍼, 존, 앤드류
영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 거넬스 우드 로드글락소
스미스클라인
킨스, 제프리 케이
미합중국 19406 펜실바니아 킹 오브 프러시아 스웨델랜드 로드709 글
락소스미스클라인
롱스태프, 티모시
영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 거넬스 우드 로드글락소
스미스클라인
밀러, 데이비드, 드라이스데일
영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 거넬스 우드 로드글락소
스미스클라인

(74) 대리인 장수길
김영

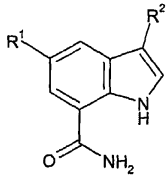
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 인돌 유도체, 및 키나제 억제제, 특히 I K K2억제제로서의 그의 용도

(57) 요약

염증성 질환 및 조직 복구 장애의 치료를 위한 키나제 활성, 특히 IKK2 활성의 억제제로서의 하기 화학식 I의 인돌 카르복스아미드 화합물, 및 그를 함유하는 조성물 및 의약이 제공된다.

<화학식 I>

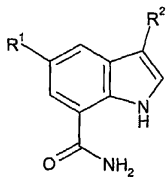


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 H, 할로겐 또는 -YZ기를 나타내고;

Y는 결합 (즉, Y가 없는 경우임), C₁₋₆ 알킬렌 또는 C₂₋₆ 알케닐렌을 나타내고;

Z는, 각각 5 내지 14개의 고리원을 포함하는 아릴기 또는 헤테로아릴기를 나타내며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, CN, C₁₋₆ 히드록시알킬, 페닐, O-(CH₂)₁₋₆-페닐,

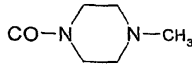
NHSO₂R³, NHCOR³, CONR⁴R⁵ 또는 SO₂NR⁴R⁵로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R³, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타내고;

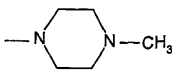
R²는 H, 할로겐 또는 -Y¹Z¹기를 나타내고;

Y¹은 결합 (즉, Y¹이 없는 경우임), C₁₋₆ 알킬렌 또는 C₂₋₆ 알케닐렌을 나타내고;

Z¹은 6원 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5 내지 7원 헤테로시클릴, C₅₋₇ 시클로알킬 또는 C₅₋₇ 시클로알케닐 (이들은 각

각, SO₂R⁶, NHSO₂R⁶, , COR⁷, NR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로

알콕시, 할로젠, CONR^7R^8 , NHCOR^7 , 또는 페닐 (직접 부착되거나, C_{1-6} 알킬렌, CONH 또는 C_{2-6} 알케닐렌 스페이서에

의해 부착되고, , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, OH 또는 할로젠으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있음)을 나타내고;

R^6 은 H, C_{1-6} 알킬, $-(\text{CH}_2)_n$ 페닐 또는 $-(\text{CH}_2)_n$ 나프틸 (식 중, n 은 0 또는 1이고, 상기 페닐 또는 나프틸은 각각, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠, NR^7R^8 , C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있음), CN 또는 $-(\text{O})_p$ 페닐 (식 중, p 는 0 또는 1이고, 페닐은 할로젠, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨)을 나타내고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, H, C_{1-6} 알킬렌 NR^9R^{10} 을 나타내고;

R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 H를 나타내나;

단, R^1 및 R^2 는 둘 다 H를 나타내지는 않는다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^1 이 YZ인 화합물.

청구항 3.

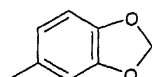
제2항에 있어서, Y가 결합 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

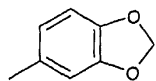
청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 페닐 (C_{1-3} 알콕시, CN, OH, 페닐, $-\text{OCH}_2$ 페닐, NHSO_2R^3 , NHCOR^3 , CONR^4R^5 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, 할로젠, C_{1-3} 히드록시알킬 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 1회 또는 2회 치

환되거나 치환되지 않을 수 있음), 또는 벤조푸라닐, , 피리미디닐, 티오펜, 이속사졸릴, 피리디닐 (이들은 각각 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 헤테로아릴기인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, Z가 페닐 (페닐, OCH_2 페닐, NHSO_2CH_3 , NHCOCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 으로부터 선택되는 치환체로 1회 치환되거나 치환되지 않음), 또는 벤조푸라닐, 퀴놀리닐,



, 피리미디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 이속사졸릴, 피리디닐 (이들은 각각 $-\text{OCH}_3$, CH_3 또는 F로부터 선택되는 기로 1회 치환되거나 치환되지 않음)로부터 선택되는 헤테로시클릭기인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, Z가 페닐 (페닐, OCH_2 페닐, NHSO_2CH_3 , NHCOCH_3 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 으로부터 선택되는 치환체로 1회 치환되거나 치환되지 않음)인 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, Z가 페닐인 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H 또는 Y^1Z^1 인 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, R^2 가 Y^1Z^1 인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, Y^1 이 결합 또는 C_{1-3} 알킬렌인 화합물.

청구항 12.

제10항 또는 제11항에 있어서, Z^1 이 페닐 (NHSO_2R^6 , CONR^7R^8 , CF_3 , C_{1-3} 알콕시, SO_2R^6 , NHCOR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않음), 또는 1개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로시클릭기 (C_{1-3} 알킬, $-\text{CH}_2$ 페닐, SO_2R^6 또는 CONR^7R^8 로부터 선택되는 기로 1회 치환되거나 치환되지 않음)인 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, Z^1 이, SO_2R^6 으로 치환된 6원 헤테로사이클인 화합물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 6원 헤테로사이클이 4-피페리딘인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, R^1 이 YZ이고, R^2 가 H 또는 Br인 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, R^1 이 페닐 또는 Br이고, R^2 가 Y^1Z^1 인 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, R^1 이 YZ이고, R^2 가 Y^1Z^1 인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서,

5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아미노카르보닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아미노술포닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-시아노페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-히드록시페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1-벤조푸란-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-[(E)-2-페닐에테닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(5-피리미디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(3-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(1-벤조푸란-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(1-벤조티엔-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(2-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-[6-(메틸옥시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(3-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-{3-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(2-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-{2-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(5-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(1-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-브로모-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-요오도-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3,5-디페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-페닐-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-(4-{[(2-아미노에틸)아미노]카르보닐}페닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-([4-(메틸옥시)-3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노)카르보닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드
포르메이트;

5-페닐-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-요오도-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-에틸-3-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(3-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-3-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-시클로헥센-1-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-시클로헥실-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[3-(메틸옥시)페닐]에테닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[4-(클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-아세틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(N,N-디메틸-β-알라닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-에틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 포르메이트;

3-(1-메틸피롤리딘-2-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)피롤리딘-3-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[3-(아세틸아미노)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-(에틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[3-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(헥사히드로-1H-아제핀-4-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[2-(4-피리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐리덴]메틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

- 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-페닐-3-(3-피페리디닐메틸)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-페닐-3-[2-(4-피페리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{2-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]에틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[[1-(에틸술포닐)-3-피페리디닐]메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(2)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(4-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{페닐술포닐-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-(1-{[4-(메틸옥시)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(2-프로판술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-페닐-3-[1-(프로판술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-페닐-3-(1-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(2,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(3,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(에틸아미노)카르보닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[4-(1-피페라지닐)카르보닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 ;
- 5-(4-클로로페닐)-3-[1-(프로판술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 ;
- 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[4-(메틸술폰)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{4-[(디메틸아미노)술폰]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-{3-[(메틸술폰)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-{3-[(메틸술폰)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-{4-[(디메틸아미노)술폰]페닐}-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-[3-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-(2,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-[4-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-(4-비페닐릴)-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(4-피리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(6-플루오로-3-피리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(6-메틸-3-피리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(4-메틸-3-피리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-[6-(메틸옥시)-3-피리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-페닐-3-(N-아세틸-3-피페리딘메틸)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 5-[3-(에틸옥시)페닐]-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
- 3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3,5-디클로로페닐)-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[2,6-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-[5-플루오로-2-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(3-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 ;

3-브로모-5-(5-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 ;

5-[2,5-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[2,4-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-[2-(메틸옥시)-3-피리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트;

3-브로모-5-[2,3,4-트리스(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-클로로-2,5-디메틸페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-{[5-브로모-2-(메틸옥시)페닐]술폰}-4-피페리딘)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(5-플루오로-2-메틸페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(3-플루오로페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(1-{[2,4,6-트리스(1-메틸에틸)페닐]술폰}-4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-{[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]술폰}-4-피페리딘)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2-메틸페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2-요오도페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-펜틸페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-{1-[(4-프로필페닐)술폰]-4-피페리딘}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2,4-디플루오로페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2,5-디메틸페닐)술폰]-4-피페리딘}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-에틸페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(3-메틸페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-{[4-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({3-[(4-플루오로페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(3-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({4-[(4-클로로페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(3-{[4-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(1-({3-(페닐옥시)페닐}술폰닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({3-[(4-클로로페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({4-[(2-메틸페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4'-클로로-4-비페닐릴)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({3-[(2-메틸페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-({3-[(2-클로로페닐)옥시]페닐}술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(5-클로로-1-나프탈레닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-({4'-(메틸옥시)-3-비페닐릴}술폰닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(3-비페닐릴술폰닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-({[4-플루오로페닐]메틸}술폰닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(5-클로로-2-나프탈레닐)술폰닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-({4'-(메틸옥시)-4-비페닐릴}술폰닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-{[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-[(프로필아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-{[(1-메틸에틸)아미노]카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(3-옥소시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-{3-[(페닐메틸)아미노]시클로펜틸}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(3-아미노시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{3-[(에틸술포닐)아미노]시클로펜틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[(4-히드록시페닐)메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드

로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

청구항 21.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 부적절한 키나제 활성화에 의해 매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 22.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 부적절한 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 23.

포유동물에게 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 부적절한 키나제 활성에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 부적절한 키나제 활성이 부적절한 IKK2 활성인 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 제약학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하고, 부적절한 IKK2 활성에 의해 매개된 장애가 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환 (Hodgkin's disease), 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증 (Ataxia Telangiectasia)인 방법.

청구항 26.

부적절한 키나제 활성에 의해 매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체의 용도.

청구항 27.

제26항에 있어서, 부적절한 키나제 활성이 부적절한 IKK2 활성인 용도.

청구항 28.

제27항에 있어서, 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 제약학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하고, 부적절한 IKK2 활성에 의해 매개된 장애가 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증인 용도.

청구항 29.

IKK2 장애가 염증성 장애 또는 조직 복구 장애인, 제28항에 따른 용도 또는 제25항에 따른 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, IKK2 장애가 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 또는 COPD인 용도 또는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, IKK2 장애가 천식인 용도 또는 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, IKK2 장애가 COPD인 용도 또는 방법.

청구항 33.

제30항에 있어서, IKK2 장애가 류마티스성 관절염인 용도 또는 방법.

청구항 34.

IKK2 장애가, 자가면역성 질환; 조직 또는 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 골관절염, 골다공증 및 모세혈관확장성 운동실조증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 제28항에 따른 용도 또는 제25항에 따른 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 질환이 자가면역성 질환인 용도 또는 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 자가면역성 질환이 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염 또는 당뇨병인 용도 또는 방법.

청구항 37.

질환이 암 및(또는) 악액질증인, 제28항에 따른 용도 또는 제25항에 따른 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 암이 호지킨 질환인 용도 또는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 인돌 카르복스아미드 유도체, 이를 함유하는 조성물 및 의약, 및 상기 화합물, 조성물 및 의약의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다. 상기 인돌 카르복스아미드 유도체는 부적절한 IKK2 (IKK β 로도 알려져 있음) 활성화와 관련된 질환의 치료, 특히 IKK2 메커니즘에 의해 매개된 질환 상태, 예를 들어 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피

부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환 (Hodgkin's disease), 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증 (Ataxia Telangiectasia)의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.

배경기술

중요한 거대 효소 군으로는 단백질 키나제 효소 군이 있다. 현재, 약 500종의 다양한 단백질 키나제가 알려져 있다. 그러나, 인간 게놈의 3 내지 4%가 단백질 키나제의 형성을 위한 코딩이기 때문에, 인간의 신체에는 수천가지의 다양하고 독립적인 키나제가 존재할 수 있다. 단백질 키나제는 다양한 단백질에서 ATP-Mg²⁺ 착물의 γ -포스페이트를 아미노산 측쇄로 전달시킴으로써 상기 아미노산 측쇄의 인산화를 촉매하는 기능을 한다. 이러한 효소는 세포내 신호 전달 과정의 대부분을 제어하고, 이로써 단백질에 있는 세린, 트레오닌 및 티로신 잔기의 히드록실기의 가역적인 인산화를 통해 세포의 기능, 성장, 분화 및 사멸 (아포토시스 (apoptosis))을 조절한다. 연구 결과, 단백질 키나제는 신호 전달, 전사 조절, 세포 운동 및 세포 분열을 비롯한 많은 세포 기능에 대한 핵심적인 조절자로 밝혀졌다. 또한, 여러 종양유전자들이 단백질 키나제를 코딩하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 키나제가 종양 형성에서 소정 역할을 한다는 점을 시사한다. 이러한 과정은, 종종 각 키나제 자체가 1종 이상의 키나제에 의해 조절되는 서로 맞물린 복잡한 경로에 의해 고도로 조절된다. 따라서, 비정상적이거나 부적절한 단백질 키나제 활성은, 이러한 비정상적 키나제 활성과 관련된 질환 상태의 발병에 기여할 수 있다. 단백질 키나제들의 생리학적 연관성, 다양성 및 편재성으로 인해, 이들은 생화학적 및 의학적 연구에서 가장 중요하면서 가장 널리 연구되는 효소 군들 중 하나가 되었다.

통상적으로, 단백질 키나제 효소 군은 이들이 인산화시키는 아미노산 잔기를 기준으로 2가지 주요 아군 (단백질 티로신 키나제 및 단백질 세린/트레오닌 키나제)으로 분류된다. 상기 세린/트레오닌 키나제 (PSTK)로는 시클릭 AMP- 및 시클릭 GMP-의존성 단백질 키나제, 칼슘 및 인지질 의존성 단백질 키나제, 칼슘- 및 칼모듈린-의존성 단백질 키나제, 카세인 키나제, 세포 분열 사이클 단백질 키나제 등이 포함된다. 이러한 키나제는 일반적으로 세포질에 존재하거나, 아마도 부착성 단백질에 의해 세포의 미립자 분획물과 결합되어 있다. 비정상적 단백질 세린/트레오닌 키나제 활성은 류마티스성 관절염, 건선, 패혈성 쇼크, 골 손실, 각종 암 및 여타 증식성 질환과 같은 수많은 증상에 관여해왔거나, 이들 증상의 원인으로 의심된다. 따라서, 신호 전달 경로의 일부를 담당하는 세린/트레오닌 키나제 및 그 신호 전달 경로는 약물 설계에 있어서 중요한 표적이다. 티로신 키나제는 티로신 잔기를 인산화시킨다. 티로신 키나제는 세포 조절에서 세린/트레오닌 키나제와 동등하게 중요한 역할을 한다. 이러한 키나제로는 성장 인자 및 호르몬과 같은 분자의 여러 수용체, 예를 들어 상피 성장 인자 수용체, 인슐린 수용체, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 등이 포함된다. 연구 결과, 수많은 티로신 키나제가, 수용체 도메인이 세포 외부에 위치하고 키나제 도메인이 세포 내부에 위치하는 막횡단 단백질로 밝혀졌다. 또한, 티로신 키나제의 조절자를 밝혀내기 위한 상당한 연구가 진행중이다.

핵 인자 κ B (NF- κ B)는, 다양한 조합의 Rel/NF- κ B 폴리펩티드 군으로 구성되며 서로 연관성이 높은 이량체 전사 인자 복합체들의 군에 속한다. 상기 군은 포유동물에서의 5가지의 개별적인 유전자 생성물, 즉 RelA (p65), NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p49/p100), c-Rel 및 RelB로 구성되며, 이들 모두는 이종이량체 또는 동종이량체를 형성할 수 있다. 이들 단백질은, DNA 결합 도메인 및 이량체화 도메인을 함유하는, 300개의 아미노산으로 이루어진 높은 상동성의 "Rel 상동성 도메인"을 공유한다. 이 Rel 상동성 도메인의 C-극말단에 존재하는 핵 전위 서열은 세포질로부터 핵으로의 NF- κ B 수송에 중요하다. 또한, p65 및 cRel은 이들의 C-말단에 강력한 트랜스-활성화 도메인을 갖는다.

NF- κ B의 활성은 억제제 I κ B 단백질 군의 한 구성원과의 상호 작용에 의해 조절된다. 이러한 상호 작용은 NF- κ B 단백질 상에서 핵 편재화 서열을 효과적으로 차단하고, 이로써 이량체가 핵으로 이동되는 것이 방지된다. 각종 자극은 다중 신호 전달 경로가 될 만한 것들을 통해 NF- κ B를 활성화시킨다. 이러한 것들로는 박테리아 생성물 (LPS), 특정 바이러스 (HIV-1, HTLV-1), 염증성 사이토카인 (TNF- α , IL-1), 환경적 및 산화적 스트레스, 및 DNA 손상제가 포함된다. 그러나, I κ B의 인산화에 이은 분해는 모든 자극에 있어서 명백히 공통적이다. I κ B는 최근 식별된 I κ B 키나제 (IKK- α 및 IKK- β)에 의해 2개의 N-말단 세린 상에서 인산화된다. IKK- β 는 IKK2로도 알려져 있다. 부위-지정 돌연변이 유발 연구는, 일단 인산화되면 단백질이 유비퀴틴-프로테아좀 경로를 통해 분해 신호를 받는다는 점에서, 인산화가 NF- κ B의 후속적인 활성화를 위해 중요함을 시사한다. I κ B와 무관하게, 활성 NF- κ B 복합체는 핵으로 전위될 수 있으며, 여기서 이들은 선택적인 방식으로 바람직한 유전자-특이적 인핸서 서열에 결합한다. NF- κ B에 의해 조절되는 유전자로는 각종 사이토카인 및 케모카인, 세포 부착 분자, 급성기 단백질 (acute phase protein), 면역조절 단백질, 에이코사노이드 (eicosanoid) 대사 효소 및 항-아포토시스성 유전자가 포함된다.

NF- κ B는 사이토카인 (예를 들어, TNF, IL-1 β , IL-6 및 IL-8), 세포 부착 분자 (예를 들어, CAM 및 VCAM), 및 유도성 (inducible) 산화질소 신타제 (iNOS)를 비롯한 수많은 전구-염증성 매개자의 발현 조절에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 매개자는 염증 부위에 백혈구가 모이도록 하는 작용에 있어서 소정 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, iNOS의 경우에는 특정 염증성 질환 및 자가면역성 질환에서 기관 파괴를 유발할 수 있다.

염증성 장애에 있어서 NF- κ B의 중요성은, 천식을 비롯한 기도 염증에 대한 연구에 의해 보다 강조되며, 여기서 NF- κ B는 활성화 상태인 것으로 밝혀진 바 있다. 이러한 활성화는 상기 장애의 특징인 사이토카인 생성 및 백혈구 침투의 증가의 원인이 될 수 있다. 또한, 흡입된 스테로이드는 기도 과민반응을 감소시켜 천식성 기도에서의 염증성 반응을 억제하는 것으로 알려져 있다. NF- κ B의 글루코코르티코이드 억제에 관한 최근 연구 결과에 비추어 볼 때, 상기 효과는 NF- κ B 억제를 통해 매개된 것임을 알 수 있다.

염증성 장애에서 NF- κ B의 역할에 대한 추가적인 증거는 류마티스성 활막 연구로부터 얻어진다. NF- κ B가 일반적으로 불활성 세포질 복합체로서 존재하지만, 류마티스성 활막을 포함하는 세포 내에서는 NF- κ B가 핵 내에 존재하여 활성 형태라는 점이 최근 면역조직화학적 연구에 의해 밝혀졌다. 또한, NF- κ B는 TNF- α 또는 IL-1 β 에 의한 자극에 대해 반응하여 인간 활막 세포에서 활성화되는 것으로 밝혀졌다. 이러한 분포는 상기 조직의 특징인 사이토카인 및 에이코사노이드 생성의 증가를 설명하는 기저 메카니즘일 수 있다. 문헌 [Roshak, A. K., et al., J. Biol. Chem., 271, 31496-31501 (1996)]를 참조한다. IKK- β 의 발현은 류마티스성 관절염 환자의 활액 세포에서 나타났고, 상기 세포에서의 자극된 염증성 매개자 생성에서 IKK- β 가 중추적인 역할을 한다는 것이 유전자 전달 연구에 의해 입증되었다. 문헌 [Auperele et al. J. Immunology 1999, 163:427-433] 및 [Auperele et al. J. Immunology 2001; 166:2705-11]을 참조한다. 보다 최근에는, 야생형 IKK- β 아테노바이러스 구조물의 관절내 투여는 앞발 종창 (paw swelling)을 유발하는데 비해, 우성-음성 IKK β 의 관절내 투여는 래트에서 아류반트-유발 관절염을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Tak et al. Arthritis and Rheumatism 2001, 44:1897-1907]을 참조한다.

또한, NF- κ B/Rel 및 I κ B 단백질은 신생물의 형질전환 및 전이에서 핵심적인 역할을 하는 경향이 있다. 군의 구성원은 과발현, 유전자 증폭, 유전자 재배열 또는 전위로 인한 시험관내 및 생체내 세포 형질전환과 관련이 있다. 또한, 상기 단백질을 코딩하는 유전자의 재배열 및(또는) 증폭은 특정 인간 림프계 종양의 20 내지 25%에서 발견된다. 또한, NF- κ B는 인간 종양에서 가장 보편적인 결합인 종양유전자 ras에 의해 활성화되고, NF- κ B 활성화가 차단됨으로써 ras-매개 세포 형질전환이 억제된다. 또한, 아포토시스의 조절에 있어서 NF- κ B의 역할은 종양 세포 증식의 조절시 상기 전사 인자의 역할을 강화하는 것으로 보고되었다. TNF, 이온화 방사선 및 DNA 손상제는 모두 NF- κ B를 활성화시키고, 이는 여러 항-아포토시스성 단백질의 상향조절 발현을 초래하는 것으로 나타났다. 반대로, NF- κ B를 억제하면, 여러 종양 세포 유형에서 상기 작용제들에 의해 아포토시스성 사멸이 증진되는 것으로 나타났다. 이는 아마도 종양 세포의 화학요법 내성에 관한 주요 메카니즘을 나타내기 때문에, NF- κ B 활성화의 억제제는 단일 작용제 또는 보조 치료제로서 유용한 화학치료제일 수 있다. 최근에는 NF- κ B가 골격 세포 분화의 억제제일 뿐 아니라 사이토카인-유발 근육 소모의 조절자임이 보고된 바 있는데 (문헌 [Guttridge et al. Science; 2000; 289:2363-2365]), 이는 신규한 암 치료제로서 NF- κ B 억제제의 가능성을 더욱 뒷받침한다.

문헌 [C. Wahl, et al. J. Clin. Invest. 101(5), 1163-1174 (1998)]; [R. W. Sullivan, et al. J. Med. Chem. 41, 413-419 (1998)]; 및 [J. W. Pierce, et al. J. Biol. Chem. 272, 21096-21103 (1997)]에는 여러가지 NF- κ B 억제제가 기재되어 있다.

천연 해양 생성물인 히메니알디신 (hymenialdisine)은 NF- κ B를 억제하는 것으로 알려져 있다 (문헌 [Roshak, A., et al., JPET, 283, 955-961 (1997)] 및 [Breton, J. J and Chabot-Fletcher, M. C., JPET, 282, 459-466 (1997)]).

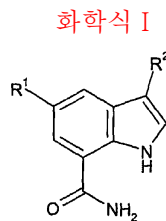
또한, IKK2의 아미노티오펜 억제제 (칼라한 (Callahan) 등의 WO 2002030353; 박스터 (Baxter) 등의 WO 2001058890, 파울 (Faull) 등의 WO 2003010158; 그리피스 (Griffiths) 등의 WO 2003010163; 판첼리 (Fancelli) 등의 WO 200198290 참조); IKK2의 이미다졸 억제제 (칼라한 등의 WO 200230423 참조); IKK2의 아닐리노페닐피리미딘 억제제 (코이스 (Kois) 등의 WO 2002046171 참조); IKK2의 β -카르볼린 억제제 (리첼러 (Ritzeler) 등의 WO 2001068648, 리첼러 등의 EP 1134221; 닐쉬 (Nielsch) 등의 DE 19807993; 리첼러 등의 EP 1209158 참조); IKK2의 인돌 억제제 (리첼러 등의 WO 2001030774 참조); IKK2의 벤즈이미다졸 억제제 (리첼러 등의 DE 19928424; 리첼러 등의 WO 2001000610 참조); IKK2의 아미노피리딘 억제제 (로빙거 (Lowinger) 등의 WO 2002024679; 무라타 (Murata) 등의 WO 2002024693; 무라타 등의 WO 2002044153 참조); IKK2의 피라졸라퀴나졸린 억제제 (볼리에 (Beaulieu) 등의 WO 2002028860; 부르케 (Burke) 등의 WO 2002060386, 부르케 등의 US 20030022898 참조); IKK2의 퀴놀린 억제제 (브라우너 (Browner) 등의 WO 2002041843, 브라우너 등의 US 20020161004 참조); 및 IKK2의 피리딜시아노구아니딘 억

제제 (비요클링 (Bjorkling) 등의 WO 2002094813, 빈데롭 (Binderup) 등의 WO 2002094322 및 마드센 (Madsen) 등의 WO 200294265 참조)에 관하여 특허 출원된 바 있다. 천연 생성물인 스타우로스포르린 (staurosporine), 퀘르세틴 (quercetin), K252a 및 K252b은 IKK2 억제제로 밝혀졌다 (문헌 [Peet, G. W. and Li, J. J. Biol. Chem., 274, 32655-32661 (1999)] 및 [Wisniewski, D., et al., Analytical Biochem. 274, 220-228 (1999)] 참조). 또한, 문헌 [Burke, et al. J. Biol. Chem., 278, 1450-1456 (2003)]에는 IKK2의 합성 억제제가 기재되어 있으며, 문헌 [Murata, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 913-198 (2003)]에는 IKK2 억제제가 기재되어 있다.

본 발명자들은 키나제 활성화, 특히 IKK2 활성화의 억제제인 신규한 인돌 카르복스아미드 화합물을 발견하였다. 따라서, 이러한 인돌 카르복스아미드 유도체는 부적절한 키나제, 적합하게는 부적절한 IKK2 활성화와 관련된 장애의 치료, 특히 IKK2 메카니즘에 의해 매개된 질환 상태, 예를 들어 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV) -유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증의 치료 및 예방에 매우 유익할 수 있다.

<발명의 요약>

본 발명의 한 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.



식 중,

R^1 은 H, 할로젠 또는 -YZ기를 나타내고;

Y는 결합 (즉, Y가 없는 경우임), C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{2-6} 알케닐렌을 나타내고;

Z는, 각각 5 내지 14개의 고리원을 포함하는 아릴기 또는 헤테로아릴기를 나타내며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, CN, C_{1-6} 히드록시알킬, 페닐, $O-(CH_2)_{1-6}$ -페닐, $NHSO_2R^3$, $NHCO_2R^3$, $CONR^4R^5$ 또는 $SO_2NR^4R^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

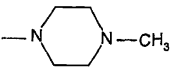
R^3 , R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^2 는 H, 할로젠 또는 $-Y^1Z^1$ 기를 나타내고;

Y^1 은 결합 (즉, Y^1 이 없는 경우임), C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{2-6} 알케닐렌을 나타내고;

Z^1 은 6원 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5 내지 7원 헤테로시클릴, C_{5-7} 시클로알킬 또는 C_{5-7} 시클로알케닐 (이들은 각

각, SO_2R^6 , $NHSO_2R^6$, $CO-N(CH_2)_4-N-CH_3$, COR^7 , NR^7R^8 , $SO_2NR^7R^8$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로젠, $CONR^7R^8$, $NHCO_2R^7$, 또는 페닐 (직접 부착되거나, C_{1-6} 알킬렌, $CONH$ 또는 C_{2-6} 알케닐렌 스페이서에

의해 부착되고, , C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, OH 또는 할로겐으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있음)을 나타내고;

R⁶은 H, C₁₋₆ 알킬, -(CH₂)_n 페닐 또는 -(CH₂)_n 나프틸 (식 중, n은 0 또는 1이고, 상기 페닐 또는 나프틸은 각각, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로겐, NR⁷R⁸, C₁₋₆ 할로알킬 또는 C₁₋₆ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있음), CN 또는 -(O)_p 페닐 (식 중, p는 0 또는 1이고, 페닐은 할로겐, C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨)을 나타내고;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, H, C₁₋₆ 알킬렌 NR⁹R¹⁰을 나타내고;

R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 또는 H를 나타내나;

단, R¹ 및 R²는 둘 다 H를 나타내지는 않는다.

본 발명의 제2 측면에서, 치료, 특히 부적절한 키나제 (특히, 부적절한 IKK2) 활성과 관련된 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.

본 발명의 제3 측면에서, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

본 발명의 제4 측면에서, 포유동물에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 부적절한 IKK2 활성에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 제5 측면에서, 부적절한 IKK2 활성에 의해 매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체의 용도가 제공된다.

본 발명의 제6 측면에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 제약학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증의 치료 방법이 제공된다.

본 발명의 제7 측면에서, 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체의 용도가 제공된다.

발명의 상세한 설명

본원에서 사용되는 "유효량"이란 용어는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 약제의 양 (예를 들어, 연구자 또는 임상가가 추가하는 양)을 나타낸다.

또한, "치료 유효량"이란 용어는, 이러한 양을 투여하지 않은 상응하는 대상체에 비해, 질환, 장애 또는 부작용의 치료, 치유, 예방 또는 완화가 증진되거나, 질환 또는 장애의 진행 속도가 감소되는 임의의 양을 나타낸다. 또한, 상기 용어에는 그의 범위 내에서 정상적인 생리학적 기능의 증진에 효과적인 양이 포함된다.

본원에서 사용되는 "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 I의 화합물"이란 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체를 나타낸다.

본원에서 사용되는 "알킬"이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소기를 나타내고, 예를 들어 본원에서 사용되는 " C_1 - C_3 알킬" 및 " C_1 - C_6 알킬"이란 용어는 각각 1개 이상 3개 이하의 탄소 원자 및 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 상기 알킬기를 나타낸다. 본 발명에 유용한 분지쇄형 또는 직쇄형 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 n-헥실이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다,

본원에서 사용되는 "알킬렌"이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형의 2가 탄화수소기를 나타내고, 예를 들어 본원에서 사용되는 " C_1 - C_3 알킬렌" 및 " C_1 - C_6 알킬렌"이란 용어는 각각 1개 이상 3개 이하의 탄소 원자 및 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 상기 알킬렌기를 나타낸다. 본 발명에 유용한 " C_1 - C_3 알킬렌"기 및 " C_1 - C_6 알킬렌"기로는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, n-부틸렌, 이소펜틸렌 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에서 사용되는 "알케닐" (및 "알케닐렌")이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자 및 1개 이상 3개 이하의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소쇄를 나타낸다. 그 예로는 에테닐 (및 에테닐렌) 및 프로페닐 (및 프로페닐렌)이 포함된다.

본원에서 사용되는 "할로젠"이란 용어는 불소 (F), 염소 (Cl), 브롬 (Br) 또는 요오드 (I)를 나타내고, "할로"란 용어는 할로젠기, 즉 플루오로 (-F), 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br) 및 요오도 (-I)를 나타낸다.

본원에서 사용되는 " C_1 - C_6 할로알킬"이란 용어는 1개 이상의 할로기 (여기서, 할로는 본원에 정의된 바와 같음)로 각각 치환된 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 상기 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기를 나타낸다. 본 발명에 유용한 분지쇄형 또는 직쇄형 할로알킬기의 예로는 1개 이상의 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸 및 n-부틸이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다,

본원에서 사용되는 "시클로알킬"이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 나타내고, 예를 들어 " C_5 - C_7 시클로알킬"이란 용어는 5 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다. 본 발명에 유용한 " C_5 - C_7 시클로알킬"기의 예로는 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에서 사용되는 "시클로알케닐"이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자 및 3개 이하의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 비-방향족 모노시클릭 카르보시클릭 고리를 나타낸다. "시클로알케닐"의 예로는 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐이 포함된다.

본원에서 사용되는 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"이란 용어는 특정 개수의 고리 원자를 함유하며 O 및(또는) N으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자 치환체를 함유하는, 포화되거나 불포화도가 1 이상인 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 나타낸다. 이러한 고리는 1개 이상의 다른 "헤테로시클릭" 고리(들) 또는 시클로알킬 고리(들)에 임의로 융합될 수 있다. "헤테로시클릭" 잔기의 예로는 테트라히드로푸란, 피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 피페리딘, 피페라진, 2,4-피페라진 디온, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로티오펜 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

본원에서 사용되는 "아릴"이란 용어는 특정 개수의 탄소 원자를 가지며 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 및 융합 비시클릭 카르보시클릭기를 나타낸다. 아릴기의 예로는 페닐 및 나프틸이 포함된다.

본원에서 사용되는 "헤테로아릴"이란 용어는 특정 개수의 고리 원자를 가지며 N, O 및(또는) S로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 고리, 또는 1개 이상의 고리가 방향족인 융합 비시클릭 또는 트리시클릭 고

리계를 나타낸다. 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"기의 예로는 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥소피리디, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디, 피리다질, 피라지닐, 피리미디, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴 및 인다졸릴이 포함된다.

본원에서 사용되는 "알콕시"란 용어는 R_aO -기 (식 중, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 알킬기임)를 나타내고, " C_1-C_3 알콕시" 및 " C_1-C_6 알콕시"란 용어는, 알킬 잔기가 1개 이상 3개 이하 또는 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 본원 정의의 알콕시기를 나타낸다. 본 발명에 유용한 " C_1-C_3 알콕시"기 및 " C_1-C_6 알콕시"기의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시 및 t-부톡시가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

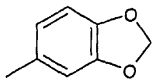
본원에서 사용되는 "히드록시알킬"이란 용어는 $-R_aOH$ 기 (식 중, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌기임)를 나타낸다.

본원에서 사용되는 "할로알콕시"란 용어는 R_aO -기 (식 중, R_a 는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬임)를 나타내고, " C_1-C_6 할로알콕시"란 용어는, 할로알킬 잔기가 1개 이상 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 본원 정의의 할로알콕시기를 나타낸다. 본 발명에 유용한 C_1-C_6 할로알콕시기의 예로는 트리플루오로메톡시가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

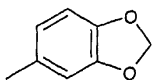
한 실시양태에서, R^1 은 $-YZ$ 이다.

한 실시양태에서, Y는 결합 (즉, Y가 없는 경우임) 또는 $-CH=CH-$ 이다. 특정 측면에서, Y는 결합이다.

한 실시양태에서, Z는 페닐 (C_{1-3} 알콕시, CN, OH, 페닐, $-OCH_2$ 페닐, $NHSO_2R^3$, $NHCO_2R^3$, $CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, 할로젠, C_{1-3} 히드록시알킬 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 1회 또는 2회 치환되거나 치환되지 않을 수

있음), 또는 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, , 피리미디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 이속사졸릴, 피리디닐 (이들은 각각 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 헤테로아릴기이다.

다른 실시양태에서, Z는 페닐 (페닐, OCH_2 페닐, $NHSO_2CH_3$, $NHCOCH_3$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 또는 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되는 치환체로 1회 치환되거나 치환되지 않음), 또는 벤조푸라닐, 퀴놀리닐,

, 피리미디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 이속사졸릴, 피리디닐 (이들은 각각 $-OCH_3$, CH_3 또는 F로부터 선택되는 기로 1회 치환되거나 치환되지 않음)로부터 선택되는 헤테로시클릭기이다.

또다른 실시양태에서, Z는 페닐 (페닐, OCH_2 페닐, $NHSO_2CH_3$, $NHCOCH_3$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, Cl, F, OCH_3 , CN, OH, CH_2OH , CH_3 또는 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되는 치환체로 1회 치환되거나 치환되지 않음)이다.

또다른 실시양태에서, Z는 페닐이다.

한 실시양태에서, R^2 는 H 또는 Y^1Z^1 이다.

한 실시양태에서, R^2 는 Y^1Z^1 이다.

한 실시양태에서, Y^1 은 결합 (즉, Y^1 이 없는 경우임) 또는 C_{1-3} 알킬렌이다.

한 실시양태에서, Y^1 은 결합이다.

한 실시양태에서, Z^1 은 H, 할로젠, 페닐 (NHSO_2R^6 , CONR^7R^8 , CF_3 , C_{1-3} 알콕시, SO_2R^6 , NHCOR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않음), 또는 1개의 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로시클릭 기 (C_{1-3} 알킬, $-\text{CH}_2$ 페닐, SO_2R^6 또는 CONR^7R^8 로부터 선택되는 기로 1회 치환되거나 치환되지 않음)이다.

한 실시양태에서, Z^1 은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 6원 헤테로시클릭이다. Z^1 이, $-\text{SO}_2\text{R}^6$ (식 중, R^6 은 상기 정의된 바와 같음)으로 치환된 6원 헤테로시클릭인 것이 바람직하다. 상기 6원 헤테로시클릭이 4-피페리딘인 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 또다른 측면에서, 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.



식 중,

R^1 은 H, 할로젠 또는 $-\text{YZ}$ 기를 나타내고;

Y 는 결합 (즉, Y 가 없는 경우임), C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{2-6} 알케닐렌을 나타내고;

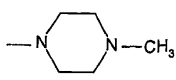
Z 는 각각 5 내지 14개의 고리원을 포함하는 아릴기 또는 헤테로아릴기를 나타내며, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, CN, C_{1-6} 히드록시알킬, 페닐, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬-페닐, NHSO_2R^3 , NHCOR^3 , CONR^4R^5 또는 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

R^3 , R^4 및 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^2 는 H, 할로젠 또는 $-\text{Y}^1\text{Z}^1$ 기를 나타내고;

Y^1 은 결합 (즉, Y^1 이 없는 경우임), C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{2-6} 알케닐렌을 나타내고;

Z^1 은 6원 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5 내지 7원 헤테로시클릭, C_{5-7} 시클로알킬, C_{5-7} 시클로알케닐 (이들은 각각, SO_2R^6 , NHSO_2R^6 , COC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 할로젠, CONR^7R^8 ,

NHCOR^7 , 또는 페닐 (직접 부착되거나, C_{1-6} 알킬렌, CONH, C_{2-6} 알케닐렌 스페이서에 의해 부착되고, , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, OH 또는 할로젠으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있음)을 나타내고;

R^6 은 H, C_{1-6} 알킬 또는 페닐 (C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시 또는 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환됨)을 나타내고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, H, C_{1-6} 알킬렌 NR^9R^{10} 을 나타내고;

R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 H를 나타내나;

단, R^1 및 R^2 는 둘 다 H를 나타내지는 않는다.

각 변수에 대한 실시양태들이 일반적으로 각 변수에 대해 독립적으로 상기에 열거되어 있으나, 본 발명의 화합물에는, 화학식 I의 각 변수가, 각 변수에 대해 각각 기재된 실시양태로부터 독립적으로 선택될 수 있는 화합물들이 포함된다. 따라서, 본 발명은 각 변수에 대한 실시양태들의 모든 조합을 포함한다. 실시예는 하기에 기재되어 있다.

이와 같이, 한 실시양태에서는 R^1 이 YZ이고, R^2 가 H 또는 Br이며, 여기서 YZ는 Y 및 Z에 대해 상기 기재된 실시양태들의 모든 조합을 포함한다.

추가 실시양태에서는 R^1 이 페닐 또는 Br이고, R^2 가 Y^1Z^1 이며, 여기서 Y^1Z^1 은 Y^1 및 Z^1 에 대해 상기 기재된 실시양태들의 모든 조합을 포함한다.

추가 실시양태에서는 R^1 이 YZ이고, R^2 가 Y^1Z^1 이며, 여기서 YZ 및 Y^1Z^1 은 YZ 및 Y^1Z^1 에 대해 상기 기재된 실시양태들의 모든 조합을 포함한다.

본 발명의 화합물의 구체적인 예로는 다음과 같은 것들이 포함된다:

5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아미노카르보닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-시아노페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-히드록시페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1-벤조푸란-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[(E)-2-페닐에테닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(5-피리미디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1-벤조푸란-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1-벤조티엔-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(2-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[6-(메틸옥시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{3-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(2-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{2-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(5-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(1-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-요오도-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3,5-디페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(4-{[(2-아미노에틸)아미노]카르보닐}페닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-({[4-(메틸옥시)-3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노}카르보닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드
포르메이트;

5-페닐-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-요오도-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-에틸-3-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(3-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-3-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-시클로헥센-1-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-시클로헥실-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[3-(메틸옥시)페닐]에테닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-아세틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(N,N-디메틸-β-알라닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-에틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 포르메이트;

3-(1-메틸피롤리딘-2-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)피롤리딘-3-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[3-(아세틸아미노)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-(에틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[3-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(헥사히드로-1H-아제핀-4-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[2-(4-피리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐리덴]메틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(3-피페리디닐메틸)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[2-(4-피페리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{2-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]에틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{[1-(에틸술포닐)-3-피페리디닐]메틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]메틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{페닐술포닐-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-{[4-(메틸옥시)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2-프로판술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-[1-(프로판술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(1-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(2,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(3,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(에틸아미노)카르보닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[4-(1-피페라지닐)카르보닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 ;

5-(4-클로로페닐)-3-[1-(프로판술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-{3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(2,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-비페닐릴)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(6-플루오로-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(6-메틸-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-메틸-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[6-(메틸옥시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(N-아세틸-3-피페리디닐메틸)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[3-(에틸옥시)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3,5-디클로로페닐)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(3,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[2,6-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-[5-플루오로-2-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(3-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 ;

3-브로모-5-(5-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트 ;

5-[2,5-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-[2,4-비스(메틸옥시)페닐]-3-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-브로모-5-[2-(메틸옥시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트;

3-브로모-5-[2,3,4-트리스(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-클로로-2,5-디메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-{[5-브로모-2-(메틸옥시)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(5-플루오로-2-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(3-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-(1-{[2,4,6-트리스(1-메틸에틸)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-{[4-(1,1-디메틸프로필)페닐]술포닐}-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(2-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(2-요오도페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(4-펜틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-{1-[(4-프로필페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(2,4-디플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(2,5-디메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(4-에틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(1-[(3-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{1-[(4-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(4-{[4-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({3-[(4-플루오로페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(3-{[2-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({4-[(4-클로로페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(3-{[4-(메틸옥시)페닐]옥시}페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-페닐-3-(1-({3-(페닐옥시)페닐}술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({3-[(4-클로로페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({4-[(2-메틸페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(4'-클로로-4-비페닐릴)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({3-[(2-메틸페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-({3-[(2-클로로페닐)옥시]페닐}술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(5-클로로-1-나프탈레닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-(1-({4'-(메틸옥시)-3-비페닐릴}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-(3-비페닐릴술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-(1-({[4-플루오로페닐]메틸}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-{1-[(5-클로로-2-나프탈레닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-(1-({4'-(메틸옥시)-4-비페닐릴}술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(3-{{(2,2-디메틸프로필)아미노}카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(3-{{(1-메틸에틸)아미노}카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(4-{{(2,2-디메틸프로필)아미노}카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(4-[(프로필아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(4-{{(1-메틸에틸)아미노}카르보닐}페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 5-(4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;
 3-(3-옥소시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-페닐-3-{3-[(페닐메틸)아미노]시클로펜틸}-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-(3-아미노시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-{3-[(에틸술포닐)아미노]시클로펜틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드;

3-[(4-히드록시페닐)메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드;

5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드; 또는

이들의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

본원에서 사용되는 "임의로"란 용어는, 당해 용어의 뒤쪽에 기재된 사건(들)이 발생하거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하며, 여기에는 발생하는 사건(들)과 발생하지 않는 사건(들) 둘 다 포함된다.

본원에서 사용되는 "생리학적 기능성 유도체"란 용어는 포유동물에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사물질을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 임의의 유도체, 예를 들어 에스테르 또는 아미드를 나타낸다. 이러한 유도체는 과도한 실험 없이도 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice]의 교시 내용을 참조하여 당업자가 명백하게 알 수 있다 (상기 문헌은 이 거명을 통해 생리학적 기능성 유도체를 교시하는 정도까지 본원에 포함됨).

본원에서 사용되는 "용매화물"이란 용어는 용질 (본 발명에서는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염 또는 생리학적 기능성 유도체) 및 용매에 의해 형성된 가변성 화학량론적 복합체를 나타낸다. 본 발명의 목적을 위해, 상기 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 한다. 적합한 용매의 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 사용되는 용매로는 제약상 허용되는 용매가 바람직하다. 제약상 허용되는 적합한 용매의 예로는 물, 에탄올 및 아세트산이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 사용되는 용매로는 물이 가장 바람직하다.

본원에서 사용되는 "치환"이란 용어는 표시된 치환체(들)에 의한 치환을 나타내며, 달리 언급되어 있지 않다면, 다중 치환이 가능하다.

본원에 기재된 화합물의 일부는 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 달리 2종의 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물에는 거울상이성질체의 혼합물, 및 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부화된 혼합물이 포함된다. 상기 화학식 I의 화합물의 개별 이성질체들, 및 전체적 또는 부분적으로 평형화된 이들 이성질체의 혼합물도 본 발명의 범주 내에 포함된다. 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물들의 개별 이성질체를, 1개 이상의 키랄 중심이 반대로 된 그의 이성질체와의 혼합물로서 포함한다. 또한, 화학식 I의 화합물의 임의의 호변이성질체 및 호변이성질체 혼합물이 화학식 I의 화합물의 범주 내에 포함된다고 이해된다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 염을 포함한다. 통상적으로, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이다. 용어 "제약상 허용되는 염"에 포함되는 염이란 본 발명의 화합물의 무독성 염을 의미한다. 본 발명의 화합물의 염은 화학식 I의 화합물에서 치환체 상의 질소로부터 유도된 산부가염을 포함할 수 있다. 대표적인 염으로는 다음과 같은 염들이 포함된다: 아세테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비술페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜알아르사닐레이트, 핵실레

조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포에이트, 모노칼륨 말레에이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 칼륨, 살리실레이트, 나트륨, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리메틸암모늄 및 발레레이트. 제약상 허용되지 않는 여타 염들도 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있으며, 이들은 본 발명의 다른 측면을 형성한다.

치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체가 가공하지 않은 화합물질로서 치료에 사용하기 위해 투여될 수 있지만, 상기 활성 성분은 제약 조성물로서 제공될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 이러한 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체는 상기 기재된 바와 같다. 상기 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)는 제형의 다른 성분들과 상용성이라는 측면에서 허용가능해야 하며, 이를 투여받은 수용자에게 해롭지 않아야 한다. 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법도 제공한다.

제약 조성물은 단위 용량 당 예정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량형으로 존재할 수 있다. 이러한 단위는 치료할 증상, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 예를 들어, 화학식 I의 화합물 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 용량 당 예정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량형으로 존재할 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 본원에 언급된 1일 용량 또는 그 이하의 용량, 또는 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것들이다. 또한, 이러한 제약 조성물은 제약 분야에 잘 알려져 있는 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다.

제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (구강내 또는 설하 포함), 직장내, 비내, 국소 (구강내, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피부내 포함) 경로에 의한 투여에 알맞게 적합화될 수 있다. 이러한 제형은 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 따라, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)와 배합함으로써 제조될 수 있다.

경구 투여에 적합한 제약 조성물은 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 식용 포말 또는 휘프 (whip); 또는 수중유 액상 에멀션 또는 유중수 액상 에멀션과 같은 개별적인 단위로서 존재할 수 있다.

예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여되는 경우, 활성 약물 성분을 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 제약상 허용되는 경구용 무독성 불활성 담체와 배합할 수 있다. 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예를 들어 식용 탄수화물, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 혼합함으로써 분말이 제조된다. 착향제, 보존제, 분산제 및 착색제도 존재할 수 있다.

상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 물질을 젤라틴 외피 (sheath)에 충전함으로써 캡슐제가 제조된다. 활택제 및 윤활제, 예를 들어 콜로이드상 실리카, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 또한, 캡슐 섭취시 약제의 이용률을 개선하기 위해 봉해제 또는 가용화제, 예를 들어 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 첨가될 수 있다.

또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 혼합물로 도입될 수 있다. 적합한 결합제로는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 검 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 상기 투여형에 사용되는 윤활제로는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제로는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 정제는 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 제립 또는 슬러깅 (slugging)하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 압축시킴으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스 및 임의로 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제 (예를 들어, 파라핀), 재흡수 촉진제 (예를 들어, 4급 염) 및(또는) 흡수제 (예를 들어, 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘)와 혼합함으로써 제조된다. 이러한 분말 혼합물은 결합제, 예를 들어 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스성 또는 중합체성 물질들의 용액으로 습윤화시키고, 스크린을 통과시킴으로써 제립될 수 있다. 제립을 위한 별법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있으며, 그 생성물은 과립으로 부서지는 불완전하게 형성된 슬러그 (slug)이다. 정제 형성 다이에

고착되는 것이 방지되도록 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 미네랄 오일을 첨가함으로써 과립이 윤활 처리될 수 있다. 이후, 윤활 처리된 혼합물을 정제로 압축시킨다. 또한, 본 발명의 화합물은 제립 또는 슬러깅 단계를 통하지 않고서도, 자유 유동 불활성 담체와 합하여 정제로 직접 압축시킬 수 있다. 셀락 밀봉 코팅, 당 또는 중합체성 물질 코팅, 및 왁스 광택 코팅으로 구성된, 투명하거나 불투명한 보호 코팅이 제공될 수 있다. 상이한 단위 투여량이 구별되도록 상기 코팅에 염료가 첨가될 수 있다.

용액, 시럽 및 엘릭시르와 같은 경구용 유체는 주어진 양이 예정된 양의 화합물을 함유하는 단위 투여형으로 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합하게 착향된 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알콜성 비히클을 사용하여 제조된다. 현탁액은 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시 에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 착향제, 예를 들어 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료 또는 사카린 또는 여타 인공 감미료 등도 첨가될 수 있다.

적절한 경우, 경구 투여용 단위 투여 조성물은 마이크로캡슐화될 수 있다. 또한, 예를 들어 미립자 물질을 중합체 또는 왁스 등으로 코팅하거나 여기에 매립시킴으로써 방출 시간을 연장하거나 지속시키는 제형이 제조될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체는 리포솜 전달 시스템, 예를 들어 소형 단일막 소낭 (unilamellar vesicle), 대형 단일막 소낭 및 다층막 소낭 (multilamellar vesicle)의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체는 모노클로날 항체를 화합물 분자가 결합된 개별 담체로서 사용함으로써 전달될 수 있다. 상기 화합물은 표적화가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와도 결합될 수 있다. 이러한 중합체로는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신이 포함될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 약물의 제어-방출의 달성에 유용한 생분해성 중합체 군, 예를 들어 폴리락트산, 폴리엠피실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 (amphipathic) 블록 공중합체에 결합될 수 있다.

경피 투여에 적합한 제약 조성물은 보다 오랜 기간 동안 수용자의 표피와 친밀한 접촉을 유지하도록 개별 패치로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 일반적으로 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 기재된 바와 같은 이온영동 (iontophoresis)에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

국소 투여에 적합한 제약 조성물은 연고제, 크림제, 현탁제, 로션제, 산제, 액제, 페이스트제, 젤제, 분무제, 에어로졸제 또는 오일제로서 제형화될 수 있다.

눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해서는 상기 조성물이 국소 연고제 또는 크림제로서 도포되는 것이 바람직하다. 연고제로 제형화되는 경우, 활성 성분은 파라핀성 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 상기 활성 성분은 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와 함께 크림제로 제형화될 수 있다.

눈으로의 국소 투여에 적합한 제약 조성물로는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해되거나 현탁된 점안액이 포함된다.

입으로의 국소 투여에 적합한 제약 조성물로는 로젠지제, 파스틸 (pastille) 및 구강 세척액이 포함된다.

직장내 투여에 적합한 제약 조성물은 좌약제 또는 관장제로서 존재할 수 있다.

담체가 고체이며 비내 투여에 적합한 제약 조성물로는 입자 크기가 예를 들어, 20 내지 500 마이크로인 조대 분말 (코로 들이쉬는 방식으로, 즉 코에 가깝게 고정시킨 분말 용기로부터 비도를 통해 빠르게 흡입함으로써 투여됨)이 포함된다. 담체가 액체이며 비내 분무제 또는 비내 적제로 투여하기에 적합한 조성물로는 활성 성분의 수성 또는 오일 용액이 포함된다.

흡입에 의한 투여에 적합한 제약 조성물로는, 다양한 유형의 계량형 용량-가압식 분무기, 네블라이저 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미립자 분체 또는 미스트가 포함된다.

질내 투여에 적합한 제약 조성물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림제, 젤제, 페이스트제, 포말제 또는 분무 제형으로서 존재할 수 있다.

비경구 투여에 적합한 제약 조성물로는, 산화방지제, 완충제, 정균제 및 용질 (제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만듦)을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액이 포함된다. 상기 조성물은 단일-용량 용기 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알 형태로 존재할 수 있으며, 동결-건조 (냉동건조) 조건 하에 저장될 수 있고, 단지 사용 직전에 멸균 액상 단체, 예를 들어 주사용수의 첨가만 필요하다. 즉석 주사액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

앞서 구체적으로 언급된 성분들 이외에도, 상기 조성물은 해당 조성물의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 여타 물질을 포함할 수 있음 (예를 들어, 경구 투여에 적합한 것들은 착향제를 포함할 수 있음)을 이해해야 한다.

본 발명의 화합물의 치료 유효량은 수많은 인자, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 증상 및 그의 중증도, 제형의 성질, 및 투여 경로에 따라 결정될 것이며, 궁극적으로는 담당 의사 또는 수의사의 판단에 따를 것이다. 그러나, 신생물 증식, 예를 들어 대장 암종 또는 유방 암종의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 유효량은 통상적으로는 하루에 수용자 (포유동물) 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg의 범위, 보다 통상적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg의 범위일 것이다. 예를 들어, 70 kg의 성체 포유동물의 경우, 1일 당 실제량은 통상적으로는 70 내지 700 mg일 것이고, 이러한 양은 하루에 단일 용량으로 또는 보다 통상적으로는 총 1일 용량이 동일한 다수 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6회)의 하위 용량으로 하루에 투여될 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체의 유효량은 화학식 I의 화합물 자체의 유효량에 비례하여 결정될 수 있다. 상기 언급된 여타 증상들의 치료에 이와 유사한 투여량이 적절할 것으로 판단된다.

화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체는 단백질 키나제 IKK2를 억제함으로써, 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증에 유용하다고 판단된다.

따라서, 본 발명은 의학적 치료, 특히 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 생리학적 기능성 유도체를 추가로 제공한다.

본원에 언급된 부적절한 IKK2 활성화란 특정 포유동물 대상체에서 예상되는 정상적인 IKK2 활성화로부터 벗어난 임의의 IKK2 활성화이다. 부적절한 IKK2 활성화는 예를 들어, 활성이 비정상적으로 증가되거나 IKK2 활성화의 타이밍 및(또는) 제어가 비정상화되는 형태를 취할 수 있다. 따라서, 이러한 부적절한 활성화는 예를 들어, 부적절하거나 비제어적인 활성화를 초래하는 단백질 키나제의 과발현 또는 돌연변이로부터 유발될 수 있다.

본 발명은 비조절성 IKK2 활성화와 관련된 장애의 예방 및(또는) 치료를 위해 IKK2를 조절, 조정 또는 억제하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 화합물은 울혈성 심부전 뿐만 아니라 특정 형태의 직장 및 심혈관 질환의 치료에서도 사용될 수 있다.

본 발명의 또다른 측면은 IKK2 활성화에 의해 매개된 장애를 앓는 포유동물에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 장애는 감수성 아니다.

본 발명의 또다른 측면은 부적절한 IKK2 활성을 특징으로 하는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 그의 생리학적 기능성 유도체의 용도를 제공한다.

부적절한 IKK2 활성을 특징으로하는 구체적인 장애로는 단백질 키나제 IKK2의 억제에 의해 치료되는 염증성 장애 및 조직 복구 장애, 특히 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환); 골관절염, 골다공증 및 섬유증; 피부병, 예를 들어 건선, 아토피성 피부염 및 자외선 (UV)-유발 피부 손상; 자가면역성 질환, 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 암, 예를 들어 호지킨 질환, 악액질증, 감염과 관련된 염증 및 특정 바이러스 감염, 예를 들어 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 성인 호흡곤란 증후군 및 모세혈관확장성 운동실조증이 포함된다.

상기 장애는 구체적으로 염증성 또는 조직 복구 장애, 가장 구체적으로는 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식 및 COPD (만성 폐쇄성 폐 질환)이다.

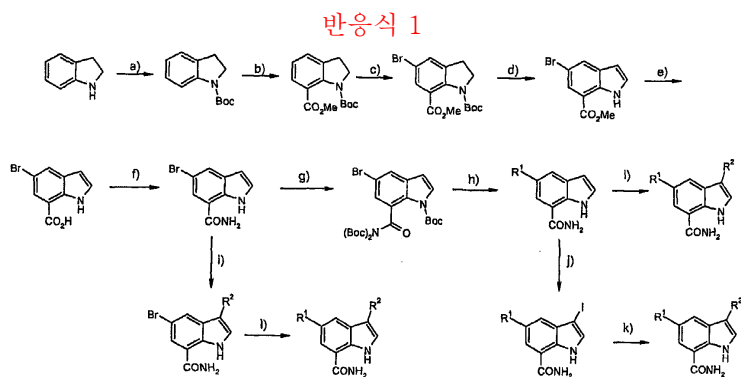
또다른 측면에서, 상기 장애는 자가면역성 질환; 조직 및 기관 거부증, 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 아테롬성 동맥경화증, 재협착증, 당뇨병, 사구체신염, 골관절염, 골다공증 및 모세혈관확장성 운동실조증으로 구성된 군으로부터 선택된다. 가장 구체적으로, 상기 장애는 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 당뇨병을 비롯한 자가면역성 질환이다.

또다른 측면에서, 상기 질환은 악액질증 또는 암, 보다 구체적으로는 호지킨 질환이다.

본 발명의 화합물은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 달리 명시되어 있지 않다면, 상기 정의된 모든 변수는 상기 정의된 그 의미를 계속 가질 것이다. 일반적인 합성 방법의 예가 하기에 설명되어 있으며, 본 발명의 특정 화합물이 실시예에서 제조된다.

화학식 I의 화합물은 하기 합성 반응식으로 부분적으로 설명된 바와 같이, 유기 합성 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 모든 반응식에 있어서, 일반적인 화학 원리에 따라 민감성이거나 반응성인 기를 위한 보호기가 필요에 따라 사용된다는 것은 잘 알려져 있다. 보호기는 표준 유기 합성 방법에 따라 다루어진다 (문헌 [T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons]). 이러한 보호기는 화합물 합성 중 편리한 소정 단계에서 당업자가 쉽게 알 수 있는 방법에 의해 제거된다. 공정 선택, 반응 조건 및 이들의 수행 순서는 화학식 I의 화합물의 제법에 부합해야 한다. 당업자는 화학식 I의 화합물 중 입체 중심의 존재 여부를 알 것이다. 따라서, 본 발명은 가능한 2가지 입체이성질체 둘 다를 포함하고, 라세미 화합물 뿐만 아니라 독립적인 거울상이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체로 요구되는 경우, 이것은 입체특이적 합성, 또는 최종 생성물이나 임의의 편리한 중간체의 분리에 의해 얻어질 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분리는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]를 참조한다.

화학식 I의 화합물은 예를 들어, 하기 도시된 반응식 1 및 이어지는 실시예 섹션에 따라 제조될 수 있다.



a) $O[CO_2C(CH_3)_3]_2$, THF, 실온.

b) i) s-부틸 리튬, TMEDA.

ii) $MeOC(O)Cl$, $-78^\circ C$ 내지 실온.

c) NBS, CH_2Cl_2 , 실온.

d) i) TFA, 실온.

ii) MnO_2 , THF, 실온.

e) LiOH (aq), MeOH, 실온.

f) HATU, NH₃, DIPEA, 디옥산-CH₂Cl₂, 실온.

g) O[CO₂C(CH₃)₃]₂, DMAP, CH₂Cl₂, 실온.

h) i) ArB(OH)₂, K₂CO₃, PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂, DMF.

ii) HCl, EtOH, 150 °C

i) i) 케톤 또는 알데히드 축합 반응 (R²가 알킬 유도체 (고리에 직접 부착됨)를 포함하는 화합물이 생성됨). KOH 또는 NaOMe, MeOH, 65 °C.

j) NIS, CH₂Cl₂, 실온.

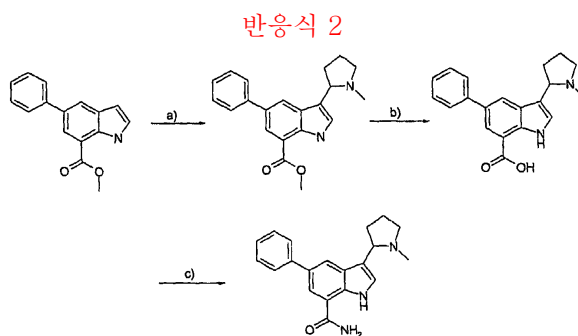
k) i) 스즈키 (Suzuki) 커플링 (아릴 잔기 또는 헤테로아릴 잔기, 예를 들어 O[CO₂C(CH₃)₃]₂를 포함하는 R²가 도입됨). DMAP, CH₂Cl₂, 실온.

ii) 아릴B(OH)₂, K₂CO₃, PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂, DMF, 8.

iii) HCl, EtOH, 150 °C.

l) i) ArB(OH)₂, K₂CO₃ (또는) Cs₂CO₃, (Ph₃P)₄Pd, 디옥산, 물.

실시에 57로 표시된 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.



a) i) 1-메틸-2-피롤리딘, POCl₃, 15 내지 80 °C

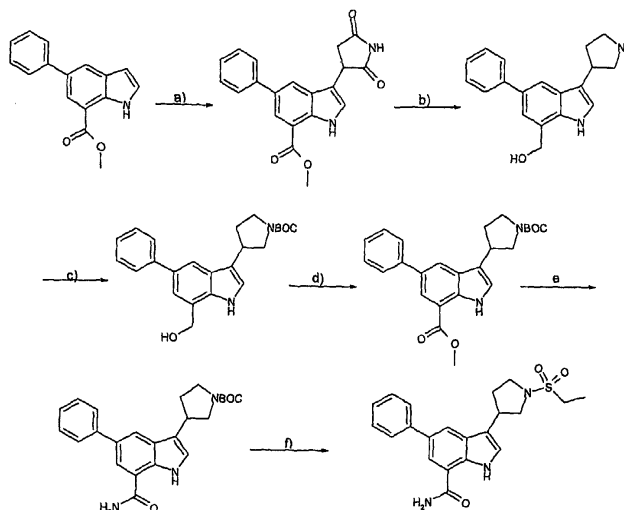
ii) EtOH, NaBH₄

b) LiOH.2H₂O, MeOH, HCl, 환류

c) O-(7-아자벤자트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트, NH₃, 디옥산

별법으로, 실시에 58로 표시된 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

반응식 3



a) HOAc, H₃PO₄, 말레이미드, 환류

b) LAH, THF, 환류

c) Et₃N, (BOC)₂O, 디클로로메탄

d) i) THF, MnO₂

ii) Ag₂O, NaCN, MeOH, HCl

e) i) LiOH·2H₂O, MeOH

ii) O-(7-아자벤자트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트, NH₃, MeOH

f) i) TFA, THF

ii) ClSO₂Et, Et₃N, DCM

반응 조건은 당업자에게 명백할 것이고, 적합한 조건의 예가 하기 실시예 섹션에 추가로 예시되어 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 통상적인 절차에 의해 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다는 것이 상기 반응식으로부터 명백할 것이다. 또한, 반응 순서는 상기 일반적인 반응식에 도시된 것들로부터 재배열될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 치환체 R²를 R¹보다 먼저 도입할 수 있다. 또한, 카르복실산을 아마이드로 전환하기 전에 R¹을 도입할 수 있다.

이제 본 발명의 특정 실시양태를 예시 목적으로만 설명할 것이다. 예시된 화합물에 대해 주어진 물리적 데이터는 지정된 그 화합물의 구조와 일치한다.

실시예

본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 기호 및 약속은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌 [Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것들과 일치한다. 한글 자 또는 세글자의 표준 약칭은 일반적으로 아미노산 잔기 (달리 명시되어 있지 않다면 L-배열로 간주됨)를 나타내기 위해 사용된다. 달리 명시되어 있지 않다면, 모든 출발 물질은 제조업자들로부터 입수하였으며, 더 정제하지 않고서 사용하였다. 구체적으로, 하기 약칭은 실시예 및 명세서 전반에 걸쳐 사용될 수 있다.

g (그램); mg (밀리그램);

L (리터); mLs (밀리리터);

μ l (마이크로리터); psi (평방인치당 파운드);

M (몰 농도); mM (밀리몰 농도);

i.v. (정맥내); Hz (헤르츠);

MHz (메가헤르츠); mol (몰);

mmol (밀리몰); rt (실온);

min (분); h (시간);

mp (융점); TLC (박층 크로마토그래피);

Tr (체류 시간); RP (역상);

MeOH (메탄올); i-PrOH (이소프로판올);

TEA (트리에틸아민); TFA(트리플루오로아세트산);

TFAA (트리플루오로아세트산 무수물); THF (테트라히드로푸란);

DMSO (디메틸설폭시드); AcOEt (에틸 아세테이트);

DME (1,2-디메톡시에탄); DCM (디클로로메탄);

DCE (디클로로에탄); DMF (N,N-디메틸포름아미드);

DMPU (N,N'-디메틸프로필렌우레아); CDI (1,1-카르보닐디이미다졸);

IBCF (이소부틸 클로로포르메이트); HOAc (아세트산);

HOSu (N-히드록시숙신이미드); HOBt (1-히드록시벤조트리아졸);

mCPBA (메타-클로로퍼벤조산);

EDC (1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드);

BOC (tert-부틸옥시카르보닐); Fmoc (9-플루오레닐메톡시카르보닐);

DCC (디시클로헥실카르보디이미드); CBZ (벤질옥시카르보닐);

Ac (아세틸); atm (기압);

TMSE (2-(트리메틸실릴)에틸); TMS (트리메틸실릴);

TIPS (트라이소프로필실릴); TBS (t-부틸디메틸실릴);

DMAP (4-디메틸아미노피리딘); BSA (소 혈청 알부민)

ATP (아데노신 트리포스페이트); HRP (홀스래디쉬 퍼옥시다제);

DMEM (둘베코 (Dulbecco) 개질 이글 배지);

HPLC (고압 액체 크로마토그래피);

BOP (비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드);

TBAF (테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드);

HBTU (O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로 포스페이트).

HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진 에탄 술폰산);

DPPA (디페닐포스포릴 아지드);

fHNO₃ (발연 HNO₃); 및

EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산).

TMEDA (N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-에탄디아민)

NBS (N-브로모숙신이미드)

HATU (O-(7-아마벤조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)

DIPEA (디이소프로필에틸아민)

dppf (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)

NIS (N-요오도숙신이미드)

LAH (리튬 알루미늄 하이드라이드)

에테르에 관한 모든 언급은 디에틸 에테르에 관한 것이고, 염수란 NaCl 포화 수용액을 나타낸다. 달리 명시되어 있지 않다면, 모든 온도는 °C (섭씨 온도)로 나타낸다. 달리 명시되어 있지 않다면, 모든 반응은 실온에서 불활성 분위기 하에 수행된다.

¹H NMR 스펙트럼은 브루커 (Brucker) DPX400, 브루커 DPX250, 브루커 AC400, 또는 배리안 이노바 (Varian Inova) 400 상에서 기록하였다. 화학적 이동은 백만 당 부 (ppm, δ 단위)로 표현된다. 분할 패턴들은 겉보기 다중도를 나타내고, s (단일피크), d (2중피크), t (3중피크), q (4중피크), quint (5중피크), m (다중피크), br (넓은 피크)로 표시된다.

저해상도 질량 스펙트럼 (MS)은 JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 또는 SCIEX-API iii 분광계 상에서 기록하였고, LC-MS는 워터스 (Waters) ZQ 또는 PE Sciex 싱글 쿼드러폴 (Single Quadrupole) LC/MS API-150 분광계 상에서 기록하였다.

정제용 HPLC란, HPLC ABZ+ 5 μm 컬럼 (10 cm × 21.2 mm i.d., 물 중 0.1% 포름산 및 아세트니트릴 중 0.05% 포름산) 상에서 유속 8 mL/분의 구배 용리 및 254 nm에서의 UV 검출을 이용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하는 방법을 나타낸다.

달리 언급되어 있지 않다면, 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 콤비플래시 (Combiflash)란, ISCO sq16x 장치 상에서 레디셉 (Redisep, 상표명) 예비-패킹된 실리카 플래시 컬럼 및 명시된 용매계를 이용하여 물질을 정제하는 것을 나타낸다.

역상 HPLC 방법 A란, HPLC S-5 μm 컬럼 ($75 \times 30 \text{ mm i.d.}$) 상에서 명시된 용매계에 의한 구배 용리 및 254 nm에서의 UV 검출을 이용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하는 방법을 나타낸다.

역상 HPLC 방법 B란, HPLC 루나 (Luna) C18 (2) 100A 컬럼 ($50 \times 21.2 \text{ mm i.d.}$) 상에서 명시된 용매계에 의한 구배 용리 및 254 nm에서의 UV 검출을 이용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하는 방법을 나타낸다.

PE Sciex 싱글 콤비러플 LC/MS API-150을 위한 LC-MS 실험 조건:

액체 크로마토그래피:

시스템: SCL-10A 제어기 및 이중 UV 검출기가 장착된 시마즈 (Shimadzu) LC 시스템.

오토샘플러: 발코 (Valco) 6구 주입기가 장착된 립 (Leap) CTC

컬럼 : 아쿠아실 (Aquasil)/아쿠아실 (C18 $40 \times 1 \text{ mm}$)

주입 부피 (μl): 2.0

용매 A: H_2O , 0.02% TFA

용매 B: MeCN, 0.018% TFA

구배: 선형

채널 A : UV 214 nm

채널 B : ELS

단계	시간 (분)	기간 (분)	유속 ($\mu\text{l}/\text{분}$)	용매 A	용매 B
0	0.00	0.00	300.00	95.00	5.00
1	0.00	0.01	300.00	95.00	5.00
2	0.01	3.20	300.00	10.00	90.00
3	3.21	1.00	300.00	10.00	90.00
4	4.21	0.10	300.00	95.00	5.00
5	4.31	0.40	300.00	95.00	5.00

질량 분광계: PE Sciex 싱글 콤비러플 LC/MS API-150

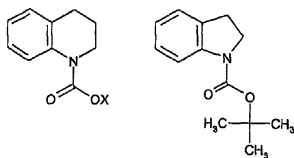
극성: 양성

수집 방식: 프로파일

중간체

하기에 "중간체"로서 열거된 화합물 중 일부는 화학식 I의 범주 내에 있으므로 본 발명의 화합물일 뿐만 아니라 다른 화학식 I의 화합물의 제조에 유용하다.

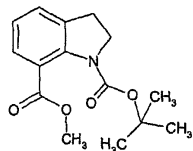
(1) 1,1-디메틸에틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트



인돌린 (10 g, 84 mmol)을 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸카르보네이트 (22 g, 0.1 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 불활성 질소 분위기 하에 교반하였다. 테트라히드로푸란을 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 진공 증류 (온도: 160 내지 162 °C, 압력: 1 내지 0.1 mmHg)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.1 g)을 투명한 연분홍색 오일 (방치시 결정화됨)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 3.04 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 3.89 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 6.91 (td, J=7.3, 0.8 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.5-7.8 (bs, 1 H) r.t. 3.44 분

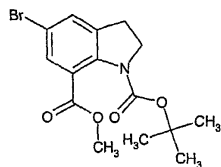
(2) 1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트



1,1-디메틸에틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트 (5 g, 22.8 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-에탄디아민 (4.6 mL, 30.5 mmol)을 무수 디에틸 에테르 (300 mL)에 용해시키고, 아세톤/드라이 아이스 배스 (bath)에서 -78 °C로 냉각시켰다. sec-부틸 리튬 (시클로헥산 중 1.4 M 용액, 17.6 mL, 24.6 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가하고, 90 분간 이 온도에서 반응물을 교반하였다. 메틸 클로로포르메이트 (8.8 mL, 10.8 g, 0.1 mol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 물을 혼합물에 조심스럽게 첨가하고, 유기층을 분리하고, 추가의 물로 3회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 점착성의 황색 고체 (4.91 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 3.06 (t, J=8.2 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 4.02 (t, J=8.3 Hz, 2 H) 7.06 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=7.4, 1.1 Hz, 1 H) MS m/z 278 (M+1)⁺ r.t. 3.18 분

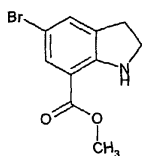
(3) 1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트



1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트 (3.1 g, 11.2 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (2.0 g, 11.2 mmol)를 무수 디클로로메탄 (100 mL)에 용해시키고, 16 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응물을 수산화나트륨 용액 (2 M)으로 분배시키고, 분리하고, 추가의 수산화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 점착성의 적색 고체 (3.55 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 3.09 (t, J=8.3 Hz, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.02 (t, J=8.3 Hz, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) MS m/z 356/358 (1:1 비율) (M+1)⁺ r.t. 3.52 분

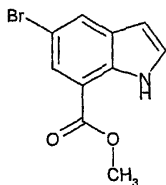
(4) 메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-7-카르복실레이트



1-(1,1-디메틸에틸) 7-메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-1,7-디카르복실레이트 (9 g, 25 mmol)를 트리플루오로아세트산 (6 mL)에 용해시키고, 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 디클로로메탄 및 수산화나트륨 용액 (2 M)을 첨가하고, 수성층의 pH가 7을 넘을 때까지 유기층을 수산화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 이후, 유기층을 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체 (6.5 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.99 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H) 3.61 (t, *J*=8.4 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 6.72 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=1 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=2 Hz, 1 H) MS *m/z* 256/258 (1:1 비율) (*M*+1)⁺ r.t. 3.32 분

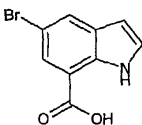
(5) 메틸 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실레이트



메틸 5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-7-카르복실레이트 (6.5 g, 25 mmol)를 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시켰다. 활성화 이산화망간 (입자 크기 5 μm, 22 g, 0.25 mol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 활성화 이산화망간 22 g을 첨가하고, 반응물을 96 시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (5.1 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 6.58 (d, *J*=3 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=3 Hz, 1 H) 7.8 (d, *J*=2 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 11.39 (bs, 1 H) MS *m/z* 252/254 (1:1 비율) (*M*-1) r.t. 3.41 분

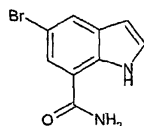
(6) 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산



5-브로모-1H-인돌-7-카르복실레이트 (5 g, 19.7 mmol)를 메탄올 (200 mL)에 용해시키고, 물 (10 mL) 중 수산화리튬 (0.99 g, 41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 50 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 메탄올을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 염산 수용액 (2 M)으로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 가열된 진공 피스톨에서 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체 (4.7 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.54 (dd, *J*=2.0, 3.2 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=2 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 11.27 (s, 1 H) 13.1-13.7 (bs, 1 H) MS *m/z* 238/240 (1:1 비율) (*M*-1) r.t. 3.41 분

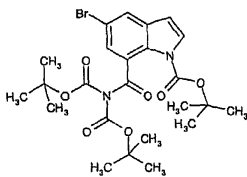
(7) 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드



5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산 (20 g, 83.5 mmol), O-(7-아자벤자트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (38 g, 100 mmol), 디옥산 중 암모니아 용액 (0.5 M, 502 mL, 250 mmol) 및 디-이소프로필에틸아민 (32.6 g, 44 mL, 250 mmol)을 무수 디클로로메탄 (500 mL)에 용해시키고, 50 시간 동안 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 분배시키고, 분리하고, 포화 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 진공 하에 농축하고, 메탄올에 재용해시키고, 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. ISCO sq16x 장치에서 에틸 아세테이트-시클로헥산 구배 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.47 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=2.8 Hz, 1 H) 7.50 (bs, 1 H) 7.84 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 8.16 (bs, 1 H) 11.28 (bs, 1 H) MS m/z 237/239 (1:1 비율) (M-1) r.t. 2.88 분

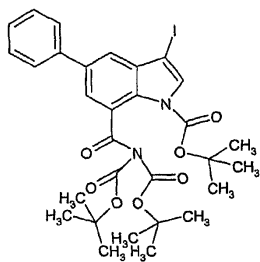
(8) 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-1H-인돌-1-카르복실레이트



5-브로모-1H-인돌-7-카르복스아미드 (16.9 g, 70.5 mmol)를 디클로로메탄 (500 mL)에 용해시켰다. 여기에 디-tert-부틸카르보네이트 (50.8 g, 0.233 mol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.86 g, 7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 염산 수용액 (2 M, 200 mL)을 첨가하고, 유기상을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 여과 후, 디클로로메탄을 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체 (40.0 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.32 (s, 18 H) 1.57 (s, 9 H) 6.78 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H) MS m/z 539/541 (1:1 비율) (M+1)⁺ r.t. 4.04 분

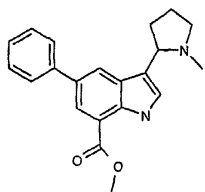
(9) 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-3-요오도-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트



3-요오도-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (1.0 g, 2.76 mmol)를 디클로로메탄 (120 mL)에 용해시키고, 여기에 디-tert-부틸카르보네이트 (1.9 g, 8.56 mmol) 및 4-(디-메틸아미노)피리딘 (20 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 추가의 디-tert-부틸카르보네이트 1.87 g을 첨가하고, 반응물을 24 시간 동안 방치하였다. 추가의 디-tert-부틸카르보네이트 1.9 g 및 4-(디-메틸아미노)피리딘 20 mg을 첨가하고, 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치에서 에틸아세테이트/시클로헥산/트리에틸아민 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획물을 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 포말 (1.1 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.32 (s, 18 H) 1.59 (s, 9 H) 7.42 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.73 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 663 r.t. 4.26 분

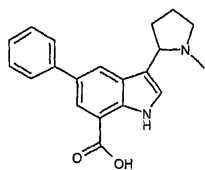
(10) 메틸 3-(1-메틸피롤리딘-2-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트



얼음 베스 중에서 냉각된 1-메틸-2-피롤리딘 0.4 mL (4.0 mmol)에 POCl_3 410.0 mg (2.6 mmol)을 30 분간 교반 하에 첨가하였다. 온도를 15 °C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 10 분 더 교반한 후, 1-메틸-2-피롤리딘 0.4 mL 중 메틸 5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트 500.0 mg (2.0 mmol)의 용액을 1 시간 동안 서서히 첨가하였다. 온도가 45 °C로 상승되었고, 고체가 침전되었다. 혼합물을 2 시간 동안 80 °C에서 가열하고, 콤비플래시에 의해 정제하여 메틸 (3Z)-3-(1-메틸-2-피롤리디닐리덴)-5-페닐-3H-인돌-7-카르복실레이트 200.0 mg (30%)을 얻었다. EtOH (10.0 mL) 중 메틸 (3Z)-3-(1-메틸-2-피롤리디닐리덴)-5-페닐-3H-인돌-7-카르복실레이트 (335.0 mg, 1.0 mmol)의 용액을 NaBH_4 (124.0 mg, 3.0 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 밤새 상온에서 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 물 (5.0 mL)을 첨가하였다. CH_2Cl_2 (3 × 10 mL)로 수성상을 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하고, 생성된 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 10 내지 60% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 330.0 mg (90%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90 (m, 1 H) 2.09 (m, 2 H) 2.29 (m, 4 H) 3.29 (m, 1H) 3.49 (m, 1 H) 4.03 (s, 3H) 7.38 (m, 2 H) 7.37 (m, 2 H) 7.71 (m, 2H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 8.22(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 9.72(s, 1H), LC/MS m/z 335 (M+1) r.t. 1.80 분

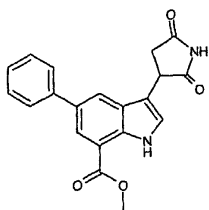
(11) 3-{1-[에틸(메틸)아미노]프로필}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실산



MeOH (15.0 mL) 중의 메틸 3-(1-메틸피롤리딘-2-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트 (335.0 mg, 1.0 mmol)에 $\text{LiOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200.0 mg, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 환류 조건 하에 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 염산 수용액 (2 M, 2.5 mL)을 이용하여 잔류물을 pH 1로 산성화시켰다. 생성된 용액을 EtOAc (4 × 10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (300.0 mg, 93%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.34(m, 2H) 2.63 (m, 3 H) 2.88 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.29 (m, 1H) 3.83 (b, 1 H) 7.37 (m, 1H) 7.50 (m, 2 H) 7.74(m, 2H), 8.24 (m, 2H), LC/MS m/z 321 (M+1) r.t. 1.60 분

(12) 메틸 3-(2,5-디옥소피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트

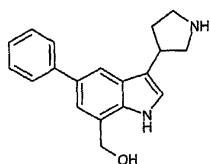


아세트산 (10.0 mL) 중 메틸 5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트 (500.0 mg, 2.0 mmol)의 용액에 85% H_3PO_4 (2.0 mL) 및 1H-피롤-2,5-디온 (600.0 mg, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 환류 조건 하에 가열하였

다. 용매를 진공 하에 제거한 후, EtOAc (15 mL) 및 포화 NaHCO_3 (10 mL)을 첨가하였다. 수성상을 분리하고, EtOAc (2×15 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 콤비플래시 (에틸 아세테이트/헥산 10 내지 60% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 (365.0 mg, 52%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.97 (dd, $J=18.4, 4.2\text{Hz}$, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 4.39 (m, 1H) 7.17 (s, 1 H) 7.27 (m, 1H) 7.40 (m, 2 H) 7.46(m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.16(s, 1H) 9.92 (b, 1H) LC/MS m/z 349 ($M+1$) r.t. 1.92분

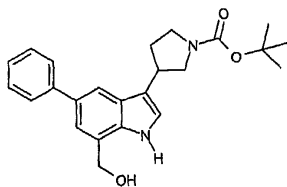
(13) (5-페닐-3-피롤리딘-3-일-1H-인돌-7-일)메탄올



0 °C에서 THF 중 LAH의 교반된 용액 (1.0 M, 16.0 mL, 16.0 mmol)에 메틸 3-(2,5-디옥소피롤리딘-3-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트 (160.0 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 아르곤 하에 가열 환류시켰다. 생성된 혼합물을 냉각시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1.5 g)를 조심스럽게 나누어 첨가한 다음, H_2O (100 μl)를 첨가한 후에 EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 이후, 생성된 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 아르곤 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시키고, 콤비플래시 (에틸 아세테이트/헥산 10 내지 60% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79.0 mg, 65%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 294 ($M+1$) r.t. 1.60분

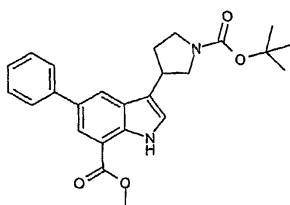
(14) tert-부틸 3-[7-(히드록시메틸)-5-페닐-1H-인돌-3-일]피롤리딘-1-카르복실레이트



디클로로메탄 (15 mL) 중 (5-페닐-3-피롤리딘-3-일-1H-인돌-7-일)메탄올 (58.6 mg, 0.2 mmol)의 용액에 Et_3N (66.0 mg, 0.66 mmol) 및 비스(1,1-디메틸에틸) 디카르보네이트 (48.4 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 디클로로메탄 (50.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 H_2O (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 콤비플래시 (에틸 아세테이트/헥산 10 내지 60% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 (48.0 mg, 60%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 394 ($M+1$) r.t. 2.20분

(15) 메틸 3-(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)-3-피롤리딘-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트

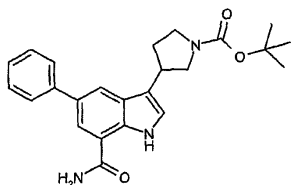


THF (10 mL) 중 tert-부틸 3-[7-(히드록시메틸)-5-페닐-1H-인돌-3-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 (39.3 mg, 0.1 mmol)의 용액에 MnO_2 (174.0 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 14 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고,

용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 MeOH (5.0 mL) 및 HCl (2.0 M, 2.0 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액에 Ag₂O (23.2 mg, 0.1 mmol) 및 NaCN (17.1 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

LC/MS m/z 422 (M+1) r.t. 2.72분

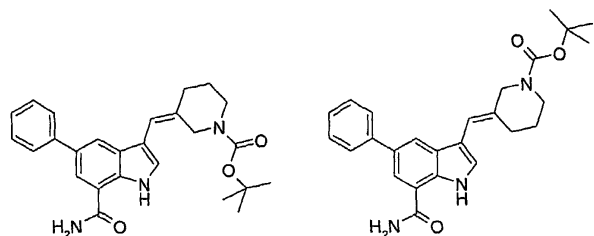
(16) 1,1-디메틸에틸-3-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피롤리딘 카르복실레이트



MeOH (15.0 mL) 중의 메틸 3-(1-[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)-3-피롤리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실레이트 (105.0 mg, 0.25 mmol)에 LiOH·2H₂O (100.0 mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 환류 온도에서 가열하였다. 진공 하에 메탄올을 제거하고, 염산 수용액 (2 M)을 이용하여 잔류물을 pH 1로 산성화시켰다. 생성된 용액을 EtOAc (4 × 10 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조질의 산을 얻었다. 조질의 산인 O-(7-아자벤자트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (57.3 mg, 0.15 mmol) 및 MeOH 중 암모니아 용액 (2.0 M, 1.0 mL, 2.0 mmol)을 무수 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 50 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 EtOAc (4 × 10 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (40.0 mg, 40%)을 수득하였다.

LC/MS m/z 421 (M+1) r.t. 2.60분

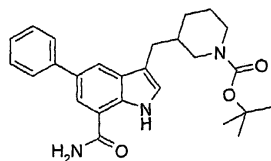
(17) 1,1-디메틸에틸(3E)-3-[[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸리덴]-1-피페리딘카르복실레이트 및 1,1-디메틸에틸(3Z)-3-[[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸리덴]-1-피페리딘카르복실레이트



실시에 50의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (120 mg, 0.5 mmol), 1,1-디메틸에틸 3-포르밀-1-피페리딘카르복실레이트 (227 mg, 1.0 mmol) 및 NaOMe (4.0 mL, 2.0 mmol)를 반응시켜 2가지 이성질체의 화합물 (175 mg)을 형성하였다.

LC/MS m/z 432.2 (M+1) r.t. 2.31; r.t. 2.40.

(18) 1,1-디메틸에틸-3-[[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸]-1-피페리딘카르복실레이트

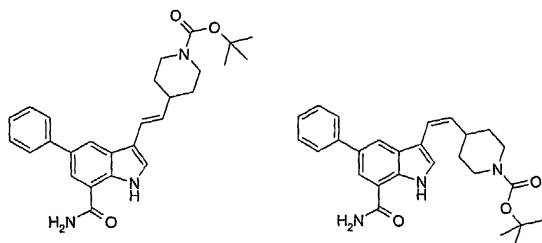


MeOH (10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 (3Z)-3-[[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸리덴]-1-피페리딘카르복실레이트 (82.0 mg, 0.189 mmol)의 용액에 Pd(OH)₂ (20 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 파-세이커 (Parr-

shaker)에서 14 시간 동안 50 Psi의 H₂ 하에 수소화시켰다. 금속 촉매를 여과 제거하고, 여액을 농축하였다. 생성된 조 생성물을 플래시 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산: 20 내지 30 % v/v)에 의해 정제하여 표적 생성물 25.0 mg을 수득하였다.

LC/MS: 334.2. r.t: 2.49. (M + 1-100)

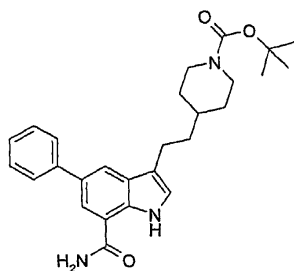
(19) 1,1-디메틸에틸 4-{(E)-2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에테닐}-1-피페리딘카르복실레이트 및 1,1-디메틸에틸 4-{(Z)-2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에테닐}-1-피페리딘카르복실레이트



실시에 50의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (830 mg, 3.5 mmol) 및 1,1-디메틸에틸 4-포르밀-1-피페리딘카르복실레이트 (3.2 g, 14.0 mmol)를 반응시켜 2가지 이성질체 (E/Z)의 생성물 580.0 mg (39%)을 형성하였다.

LC/MS m/z 446.6 (M+1) r.t.: 2.29; r.t: 2.81

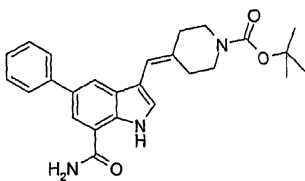
(20) 1,1-디메틸에틸 4-{2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에틸}-1-피페리딘 카르복실레이트



중간체 18의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 1,1-디메틸에틸 4-{(E)-2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에테닐}-1-피페리딘 카르복실레이트 (410.0 mg, 0.92 mmol)를 수소화시켜 표적 생성물 40.0 mg을 수득하였다.

LC/MS: 348.0 (M+1-100). R.t: 2.85

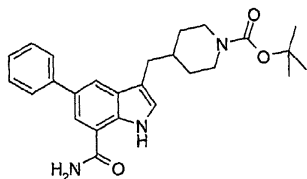
(21) 1,1-디메틸에틸 4-({7-(아미노카르보닐)-5-[(1E,2Z)-1-에틸리텐-2,4-펜타디엔-1-일]-1H-인돌-3-일}메틸리텐)-1-피페리딘카르복실레이트



실시에 50의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (1.05 g, 4.41 mmol), 1,1-디메틸에틸 4-포르밀-1-피페리딘카르복실레이트 (3.2 g, 14.0 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (36 mL, 17.7 mmol)를 반응시켜 표적 생성물 660.0 mg을 형성하였다.

LC/MS: 432.4. r.t: 2.41.

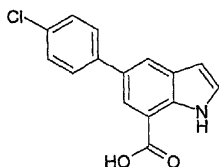
(22) 1,1-디메틸에틸-4-([7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸)-1-피페리딘 카르복실레이트



중간체 18의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 1,1-디메틸에틸 4-([7-(아미노카르보닐)-5-[(1E,2Z)-1-에틸리텐-2,4-펜타디엔-1-일]-1H-인돌-3-일]메틸리텐)-1-피페리딘카르복실레이트 (280.0 mg, 0.633 mmol)를 수산화시켜 표적 생성물 22.0 mg을 수득하였다.

LC/MS: 434.4. r.t: 2.61

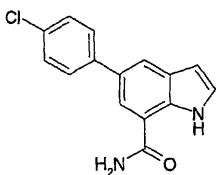
(23) 5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복실산



디옥산 (30 mL)과 물 (10 mL)의 혼합물 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산 (2.76 g, 11.5 mmol)의 용액에 클로로페닐보론산 (7.19 g, 46 mmol), 탄산세슘 (3.74 g, 23 mmol), 팔라듐 아세테이트 (258 mg, 1.15 mmol) 및 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸륨 클로라이드 (min.) (784 mg, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 용매를 전부 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 1 N HCl (50 mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (50 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기상을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH, 96/4)에 의해 정제하여 표적 생성물 (1.46 g, 47%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 272.0 (M+H), 1.96 분

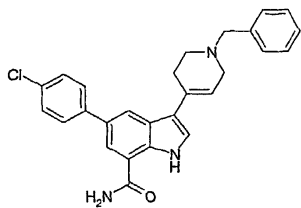
(24) 5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



DMF (10 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복실산 (1.46 g, 5.36 mmol)의 용액에 HATU (4.07 g, 10.72 mmol), 및 MeOH 중의 NH₃ (2.0 M, 10.72 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL × 2)로 추출하고, 합한 유기상을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 추가의 정제 없이 표제 화합물 (1.3 g, 89%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 271.0 (M+H), 1.98 분

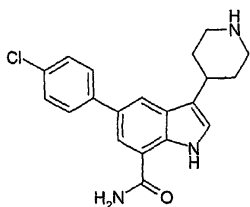
(25) 5-(4-클로로페닐)-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



메탄올 (5 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드 (310 mg, 1.14 mmol)의 용액에 1-페닐메틸-4-피페리딘 (684 mg, 3.42 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (THF 중 0.5 M, 13.7 mL, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 전부 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)와 물 (25 mL) 사이에 분배시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL × 2)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96/4)에 의해 정제하여 표적 생성물 (480 mg, 93%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 452.0 (M+H), 2.9 분

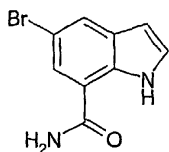
(26) 5-(4-클로로페닐)-3-(4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복사미드



에탄올 (50 mL) 중 5-(4-클로로페닐)-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리딘]-1H-인돌-7-카르복사미드 (480 mg, 1.06 mmol)의 용액에 팔라듐 (활성화 탄소상 10%, 55 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 H_2 밀론 (balloon) 분위기 하에 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 추가의 정제 없이 표적 생성물 (280 mg, 75%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 354.0 (M+H), 1.42 분

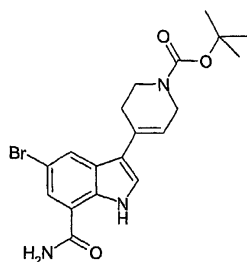
(27) 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드



실온에서 CH_2Cl_2 (100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산 (10.0 g, 42 mmol)의 용액에 EDC (9.66 g, 50.4 mmol), HOBt (6.81 g, 50.4 mmol) 및 NH_3 (MeOH 중 2.0 M, 84 mL, 168 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 (100 mL × 2)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물 (10 g, 98%)을 수득하였다. 이 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

LC/MS: m/z 240.0 (M+H), 1.95 분

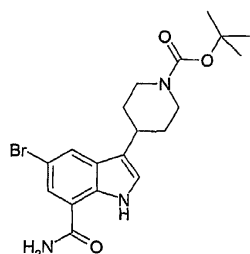
(28) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘카르복실레이트



메탄올 (5 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드 (10 g, 41.84 mmol)의 용액에 1,1-디메틸에틸 4-옥소-1-피페리딘카르복실레이트 (684 mg, 3.42 mmol) 및 나트륨 메톡시드 (THF 중 0.5 M, 13.7 mL, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 전부 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (7.4 g, 43%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 420.0 ($M+H$), 2.35 분

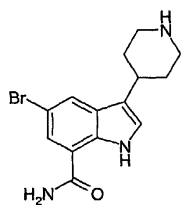
(29) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘 카르복실레이트



에탄올 (600 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-3,6-디히드로-1(2H)-피리딘 카르복실레이트 (7.41 g, 17.64 mmol)의 용액에 산화백금 (200 mg, 5%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 H_2 별론 분위기 하에 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:4 내지 2:1 v/v)에 의해 정제하여 표적 생성물 (3.6 g, 48%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 422.0 ($M+H$), 2.25 분

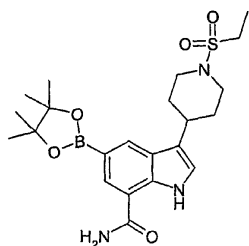
(30) 5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올 (10 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (1.56 g, 3.7 mmol)의 용액에 디옥산 중의 HCl (4 M, 35.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 5% NaOH 수용액 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 세척하고, 합한 유기상을 건조시키고, 감압 하에 농축하여 표적 생성물 (685 mg, 58%)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

LC-MS: m/z 322.0 ($M+H$), 1.45 분

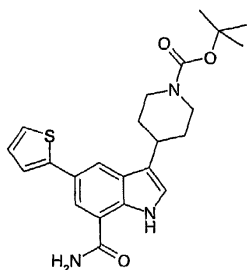
(31) 3-[1-(에탄술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드



톨루엔 (4 mL) 중의 5-브로모-3-[1-(에탄술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (100 mg, 0.24 mmol) 에 비스(피나콜라토) 이붕소 (67.5 mg, 26.4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2 mg, 0.0024 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (47 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 스미스 신세싸이저 (Smith Synthesizer) 마이크로웨이브에서 45 분간 160 °C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물 (170 mg)을 수득하였다. 이 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

LC/MS: m/z 462.0 (M+H), 2.2 분

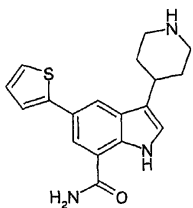
(32) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



디옥산 (1.5 mL)과 물 (0.5 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (95 mg, 0.23 mmol)의 용액에 2-티에닐보론산 (115.2 mg, 0.92 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26.6 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (254 mg, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브에서 20 분간 150 °C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 전부 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (90 mg, 95%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 426.0 (M+H), 2.47 분

(33) 3-(4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드

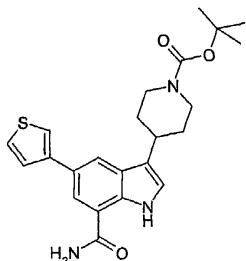


MeOH (3 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (90 mg, 0.22 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.06 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 상온에서 교반

한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 10% 수산화나트륨 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 (10 mL × 2)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물 (53 mg, 77%)을 수득하였다. 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

LC/MS: m/z 326.0 (M+H), 1.49 분

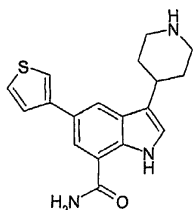
(34) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 디옥산 (1.5 mL)과 물 (0.5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (500 mg, 1.18 mmol, 디옥산 (3.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중), 3-티에닐보론산 (606 mg, 4.72 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (136 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (651 mg, 4.72 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 460 mg (92%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 426.0 (M+H), 2.45 분

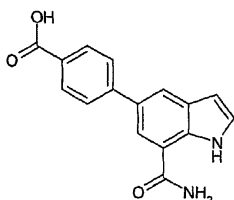
(35) 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 33의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, MeOH (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (460 mg, 1.08 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 10 mL)을 반응시켜 추가의 정제 없이 표적 생성물 (260 mg, 74%)을 형성하였다.

LC/MS: m/z 326.0 (M+H), 1.60 분

(36) 4-[7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-5-일]벤조산

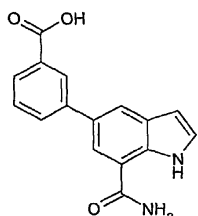


1,4-디옥산 (35 mL)과 물 (40 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드 (2.005 g, 8.39 mmol), 4-카르복시페닐보론산 (4.200 g, 25.3 mmol) 및 인산칼륨 (3.561 g, 16.78 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐-팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐 포스핀 착물 (0.236 g, 0.420 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 85 °C에서 질소 하에 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 80 mL), 물 (150 mL) 및 염수 (10

mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기상을 진공 하에 농축하여 조 물질 (3.89 g)을 얻었다. 메탄올 (25 mL)을 첨가하고, 여과에 의해 고체 (1.127 g)를 분리하였다. 이 고체를 아세토니트릴 (20 mL)로 분쇄 (trituting)하고, 여과에 의해 고체를 분리하여 표제 화합물 (0.994 g, 47%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.80 (v.brs, 1 H) 11.20 (br.s, 1 H) 8.28(br.s, 1 H) 8.13 (br.s, 1 H) 8.09 (br.s, 1 H) 8.02 (1/2AA'BB', 2 H) 7.92 (1/2AA'BB', 2 H) 7.45 (br.s, 1 H) 7.38 (t, 1 H) 6.56(t, 1 H)
LCMS m/z 281 (M+1)⁺, Rt. 2.91 분

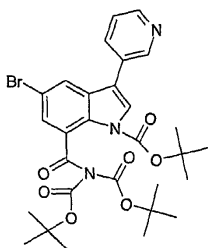
(37) 3-[7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-5-일]벤조산



1,4-디옥산 (32 mL)과 물 (40 mL) 중의 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드 (2.001 g, 8.36 mmol), 3-카르복시페닐 보론산 (4.171 g, 25.0 mmol) 및 인산칼륨 (3.595 g, 17.0 mmol)을 1,4-디옥산 (8 mL) 중 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐 팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐 포스핀 착물 (0.234 g, 0.418 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 21 시간 동안 85 °C에서 질소 하에 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 80 mL), 물 (150 mL), 염수 (10 mL) 및 디클로로메탄 (70 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기상을 진공 하에 농축하여 조 물질 (2.219 g)을 얻었다. 이 고체를 아세토니트릴로 분쇄하고, 여과에 의해 고체를 분리하여 표제 화합물을 연분홍색 고체 (0.774 g, 33%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.05 (v.brs, 1 H) 11.17 (br.s, 1 H) 8.32(br.s + t, 2 H) 8.06,8.05 (2 x br.s, 2 H) 8.02 (dt, 1 H) 7.90 (dt, 1 H) 7.60 (t, 1 H) 7.42 (br.s, 1 H) 7.38 (t, 1 H) 6.56(dd,1 H)
LCMS m/z 281 (M+1)⁺, Rt. 2.87 분

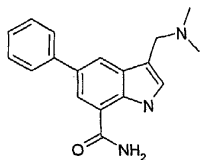
(38) 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-1-카르복실레이트



디메틸포름아미드 (2 mL) 중에 용해된, 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-3-요오도-1H-인돌-1-카르복실레이트 (200.8 mg, 0.300 mmol), 3-피리딘 보론산 (39.7 mg, 2.31 mmol, 1 당량), 탄산칼륨 (65.8 mg, 0.40 mmol, 1.2 당량), 및 디클로로메탄 중의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물 (25.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 당량)의 용액을 3 시간 동안 80 °C에서 질소 하에 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (20 mL), 염수 (5 mL) 및 에틸아세테이트 (2 × 10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축하여 얻은 암색 오일을 10 g 실리카 카트리지 (시클로헥산/에틸아세테이트 (0 내지 20%)로 용리시킴) 상에서 정제하여 표제 화합물을 고체 (70.4 mg)로서 수득하였다.

LC/MS m/z 618.20, Rt: 3.81 분

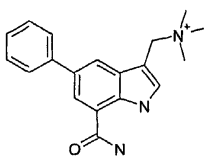
(39) 3-[(디메틸아미노)메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



포름알데히드 (82 μ l, 11.01 mmol, 1.3 당량), 디메틸아민 (1551 μ l, 11.01 mmol, 1.3 당량) 및 아세트산 (55 mL)의 혼합물을 25 분간 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 이후, 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (2.001 g, 8.47 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 18 시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 2 N NaOH를 이용하여 반응 혼합물의 pH가 12를 넘도록 만들고, 생성물을 에틸 아세테이트 (2 $\times$ 300 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 증발 건조시켰다. 이후, 디클로로메탄을 잔류물에 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하여 표제 화합물을 백색 고체 (843.2 mg)로서 수득하였다.

LC/MS m/z = 294.3, R.t. = 2.12 분

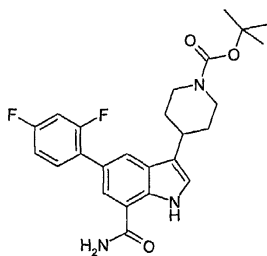
(40) [7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-N,N,N-트리메틸-메탄아미늄 요오다이드



무수 에탄올 (10 mol) 중 [(디메틸아미노)메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (821 mg, 2.77 mmol)의 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 요오도메탄 (690 μ l, 11.08 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 0 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 이후, 혼합물을 실온에서 1 시간 더 교반하였다. LC/MS에서는 주요 성분으로서의 생성물이 존재하며 대칭성 쿼터늄 염도 존재하는 것으로 나타났다. 생성된 혼합물을 증발 건조시켜 표제 화합물을 고체 (1.24 g)로서 수득하였다.

LC/MS m/z = 308.3, R.t. = 2.20 분

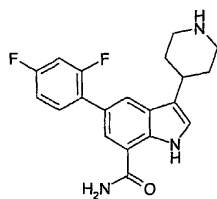
(41) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (2,4-디플루오로페닐)보론산 (152 mg, 0.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (104 mg, 97%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 456.2, 2.48 분

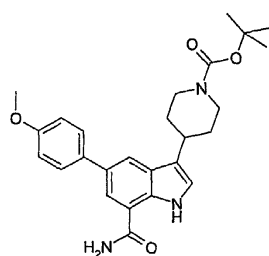
(42) 5-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (104 mg, 0.23 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.25 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (54.4 mg, 66%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 356.4, 1.49 분

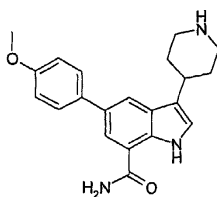
(43) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (4-메톡시페닐)보론산 (148 mg, 0.98 mmol), Pd (PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (68 mg, 64%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 450.2, 2.42 분

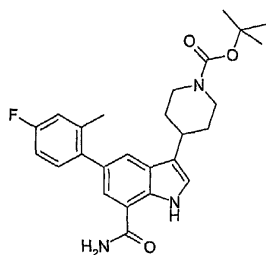
(44) 5-(4-메톡시페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-메톡시페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (68 mg, 0.15 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 1.47 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (28 mg, 52.8%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 350.2, 1.52 분

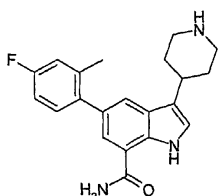
(45) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (4-플루오로-2-메틸페닐)보론산 (148 mg, 0.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (100 mg, 95%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 452.2, 2.57 분

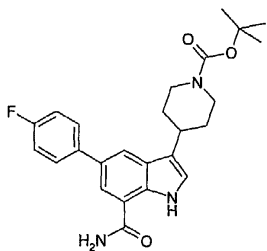
(46) 5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.28 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.17 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (54.8 mg, 70%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 351.8, 1.47 분

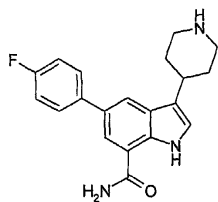
(47) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (134 mg, 0.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (92.8 mg, 90%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 449.4, 2.92 분

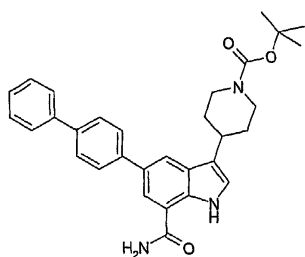
(48) 5-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (92.8 mg, 0.21 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.1 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (55.9 mg, 78%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 338.6, 1.53 분

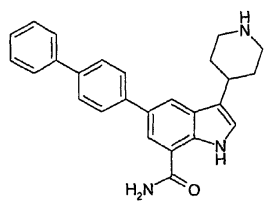
(49) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-비페닐릴)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (4-비페닐릴)보론산 (190 mg, 0.98 mmol), Pd (PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (78.3 mg, 67%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 496.4, 2.88 분

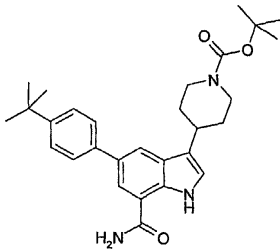
(50) 5-(4-비페닐릴)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-비페닐릴)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (78.3 mg, 0.16 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.01 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (49 mg, 78.4%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 396.4, 1.78 분

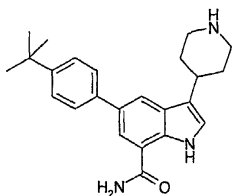
(51) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), [4-(1,1-디메틸에틸)페닐]보론산 (170.9 mg, 0.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (105 mg, 94%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 476.2, 2.87 분

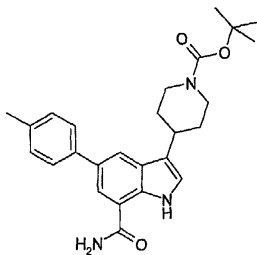
(52) 5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (105 mg, 0.22 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.27 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (41.7 mg, 50%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 376.2, 1.81 분

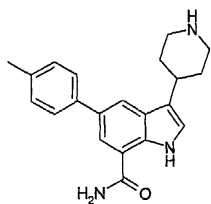
(53) 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트



중간체 32의 일반적인 절차에 따라, 디옥산 (3 mL)과 물 (1 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-브로모-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol), (4-페닐)보론산 (130 mg, 0.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 10%) 및 탄산칼륨 (265 mg, 1.92 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1/1)에 의해 정제하여 표적 생성물 (85 mg, 84%)을 수득하였다.

LC-MS: m/z 434.2, 2.62 분

(54) 5-(4-메틸페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드

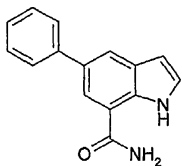


중간체 33의 일반적인 절차에 따라, 메탄올 (5 mL) 중의 1,1-디메틸에틸 4-[7-(아미노카르보닐)-5-H-인돌-3-일]-1-피페리딘카르복실레이트 (85 mg, 0.19 mmol) 및 HCl (디옥산 중 4.0 M, 2.0 mL)을 반응시켜 표적 생성물 (32 mg, 49%)을 형성하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS: 334.4, 1.40 분

실시예

(1) 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



일반적인 방법 A

1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-1H-인돌-1-카르복실레이트 (50 mg, 92 μ mol), 페닐 보론산 (23 mg, 0.18 mmol), 탄산칼륨 (40 mg, 0.29 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II) (4 mg, 4.9 μ mol)를 디메틸포름아미드 (1 mL) 중에서 합하고, 16 시간 동안 80 °C에서 질소 하에 가열하였다. 이후, 혼합물을 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치 상에서 에틸 아세테이트/시클로헥산 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획물을 진공 하에 농축하고, 에탄올 (2 mL)에 재용해시키고, 진한 염산 15 μ L을 첨가하였다. 혼합물을 스미스 신세사이저 마이크로웨이브에서 5 분간 150 °C로 가열한 후, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 분홍색 고체 (12 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.54 (t, J =2.4 Hz, 1 H) 7.32 (t, J =7.3 Hz, 1 H) 7.37(t, J =2.6 Hz, 1 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.47 (t, J =7.7 Hz, 2 H) 7.78 (d, J =7.5 Hz, 2 H) 8.01 (s, 2 H) 8.24 (bs, 1 H) 11.13 (bs, 1 H) MS m/z 237 ($M+1$)⁺ r.t. 3.12 분

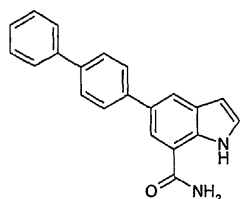
규모가 보다 큰 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드의 제조

1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-1H-인돌-1-카르복실레이트 (4.95 g, 9.18 mmol), 페닐 보론산 (3.36 g, 27.5 mmol), 탄산칼륨 (5.07 g, 36.7 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II) (0.49 g, 0.6 mmol)를 디메틸포름아미드 (70 mL) 중에서 합하고, 17 시간 동안 80 °C에서 질소 분위기 하에 가열하였다. 추가량의 페닐 보론산 (1.12 g, 9.17 mmol), 탄산칼륨 (1.27 g, 9.18 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II) (0.25 g, 0.3 mmol)를 첨가하고, 21 시간 더 가열을 계속하였다. 실온으로 냉각시키고, 실리카 상으로 예비-흡착시킨 후, ISCO sq16x 장치에서 에틸 아세테이트/시클로헥산 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (2.86 g, 5.33 mmol) 및 1,1-디메틸에틸 7-[(bis{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (2.05 g, 4.70 mmol)를 얻었다.

1,1-디메틸에틸 7-[(bis{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (2.05 g, 4.70 mmol)를 에탄올 (30 mL)에 용해시키고, 10개의 마이크로웨이브 바이알에 균등하게 분배하고, 진한 염산 (20 μ L)

을 각 튜브에 첨가하였다. 튜브를 밀봉한 후, 이들을 각각 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브에서 5 분간 150 ℃로 가열하였다. 합한 물질을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. ISCO sq16x 장치에서 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (333 mg)로서 수득하였다.

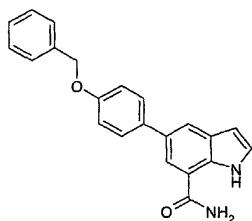
(2) 5-(4-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 4-비페닐보론산 37 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (24 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.55 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.49 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.7-7.8 (m, 4 H) 7.9 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 8.09 (s, 2 H) 8.28 (bs, 1 H) 11.16 (bs, 1 H) MS *m/z* 311 (M-1) r.t. 3.70 분

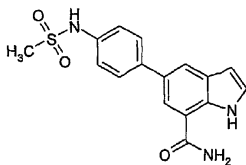
(3) 5-{4-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {4-[(페닐메틸)옥시]페닐}보론산 42 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (12 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.17 (s, 2 H) 6.50 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.34-7.43 (m, 5 H) 7.48 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.71 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=3 Hz, 2 H) 8.21 (bs, 1 H) 11.08 (bs, 1 H) MS *m/z* 343 (M+1)⁺ r.t. 3.57 분

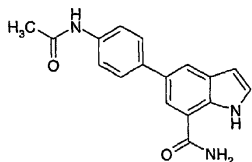
(4) 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}보론산 40 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (14 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.01 (s, 3 H) 6.52 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.36(t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.41 (bs, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.98 (s, 2 H) 8.22 (bs, 1 H) 9.76 (s, 1 H) 11.12 (bs, 1 H) MS *m/z* 328 (M-1) r.t. 2.70 분

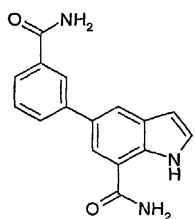
(5) 5-[4-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [4-(아세틸아미노)페닐]보론산 33 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (8.2 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 물로 분쇄하여 더 정제하고, 여과에 의해 단리하고, 진공 피스톨에서 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 6.51 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.4 (bs, 1 H) 7.66 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 7.71 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 7.98 (s, 2 H) 8.22 (bs, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H) MS *m/z* 294 (*M*+1)⁺ r.t. 2.63 분

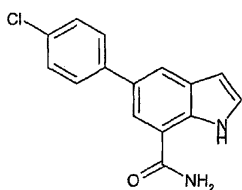
(6) 5-[3-(아미노카르보닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 [3-(아미노카르보닐)페닐]보론산 31 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.9 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 물로 분쇄하여 더 정제하고, 여과에 의해 단리하고, 진공 피스톨에서 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.56 (s, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.44 (bs, 2 H) 7.54 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.82 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=7.5, 1 H) 8.05 (bs, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.25 (bs, 2 H) 11.17 (bs, 1 H) MS *m/z* 278 (*M*-1) r.t. 2.53 분

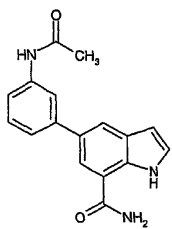
(7) 5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 (4-클로로페닐)보론산 29 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.5 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 아세트니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 더 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.54 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=2.6 Hz, 1 H) 7.43 (bs, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H) 7.81 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.25 (bs, 1 H) 11.16 (bs, 1 H) MS *m/z* 269 (*M*-1) r.t. 3.40 min.

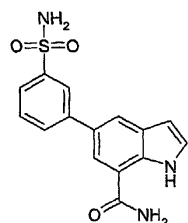
(8) 5-[3-(아세틸아미노)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 [3-(아세틸아미노)페닐]보론산 33 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.3 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 물로 분쇄하여 더 정제하고, 여과에 의해 단리하고, 진공 피스톨에서 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 6.55 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 7.36-7.44 (m, 4 H) 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.23 (bs, 1 H) 10.0 (s, 1 H) 11.14 (bs, 1 H) MS m/z 292 (M-1) r.t. 2.66 분

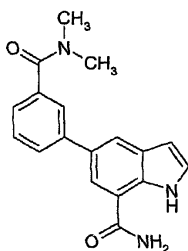
(9) 5-[3-(아미노술포닐)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [3-(아미노술포닐)페닐]보론산 53 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (6.4 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 물로 분쇄하여 더 정제하고, 여과에 의해 단리하고, 진공 피스톨에서 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, J=2.5 Hz, 1 H) 7.40 (m, 3 H) 7.47 (bs, 1 H) 7.66 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.26 (bs, 1 H) 11.21 (s, 1 H) MS m/z 333 (M+18)⁺ r.t. 2.55 분

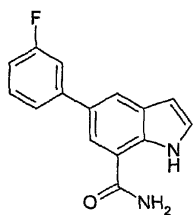
(10) 5-{3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {3-[(디메틸아미노)카르보닐]페닐}보론산 36 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (6 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.97 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 6.64 (t, J=2.5 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=7.6, 1 H) 7.4 (bs, 1 H) 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.29 (bs, 1 H) 11.16 (s, 1 H) MS m/z 308 (M+1)⁺ r.t. 2.6 분

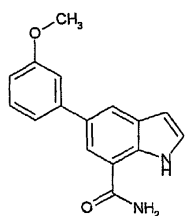
(11) 5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3-플루오로페닐)보론산 26 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.8 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.54 (t, J=2.5 Hz, 1 H) 7.14 (td, J=2.1, 8.3 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=2.76, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.50 (q, J=7.4 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.3, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.26 (bs, 1 H) 11.18 (s, 1 H) MS m/z 255 (M+1)⁺ r.t. 3.15 분

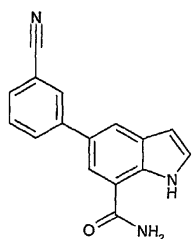
(12) 5-[3-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3-메틸옥시)페닐)보론산 28 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (2.2 mg)을 제조하였다. 실리카 고체상 추출 카트리지를 통해 조질의 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축하고, 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.85 (s, 3 H) 6.53 (t, J=2.5 Hz, 1 H) 6.9 (dt, J=2.1, 7.3 Hz, 1 H) 7.32-7.37 (m, 4 H) 7.42 (bs, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.26 (bs, 1 H) 11.13 (s, 1 H) MS r.t. 3.09 분

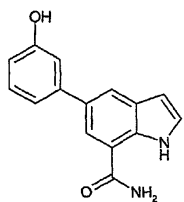
(13) 5-(3-시아노페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3-시아노페닐)보론산 27 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (0.9 mg)을 제조하였다. 이 생성물을 물로 분쇄하여 더 정제하고, 여과에 의해 분리하고, 진공 피스톨에서 건조시켰다.

MS m/z 260 (M-1) r.t. 3.05 분

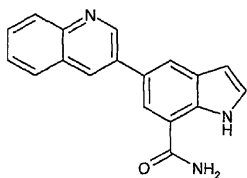
(14) 5-(3-히드록시페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3-히드록시페닐)보론산 26 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (6 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.53 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.73(dd, *J*=1.5, 7.8 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.17 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.38 (bs, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.24 (bs, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H) MS *m/z* 251 (M-1) r.t. 2.28 분

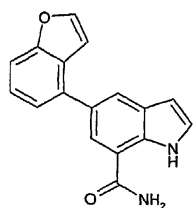
(15) 5-(3-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 3-퀴놀리닐보론산 32 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (3.6 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸술폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 표제 화합물을 여과에 의해 분리하여 진공 피스톨에서 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.63 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.45 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.59 (bs, 1 H) 7.85 (t, *J*=7.5, 1 H) 7.98 (t, *J*=7.5, 1 H) 8.25 (t, *J*=8.3, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.35 (bs, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 11.34 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 288 r.t. 2.90 분

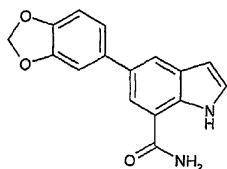
(16) 5-(1-벤조푸란-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 1-벤조푸란-4-일보론산 45 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.4 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸술폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H) 7.4-7.47 (m, 4 H) 7.58 (d, *J*=7.8, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.99 (s, 1H) 8.07 (d, *J*=2.3, 1 H) 8.19 (bs, 1 H) 11.19 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 277 r.t. 3.28 분

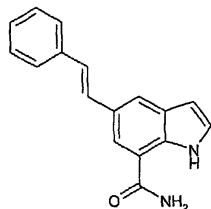
(17) 5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 1,3-벤조디옥솔-5-일보론산 31 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (9.1 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.06 (s, 2 H) 6.50 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.26 (dd, *J*=1.5, 8.2 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=2.7, 1 H) 7.38 (d, *J*=1.5, 1 H) 7.39 (bs, 1 H) 7.94 (s, 2H) 8.22 (bs, 1 H) 11.09 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 281 r.t. 3.14 분

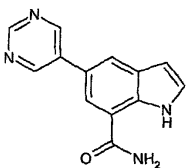
(18) 5-[(E)-2-페닐에테닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 [(E)-2-페닐에테닐]보론산 27 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (2.6 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.49 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.3 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H) 7.34 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.39 (t, *J*=7.7, 2 H) 7.45 (bs, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.5, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.18 (bs, 1 H) 11.14 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 263 r.t. 3.45 분

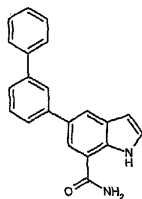
(19) 5-(5-피리미디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 5-피리미디닐보론산 23 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (2.5 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.51 (bs, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.24 (bs, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.25 (s, 2 H) 11.28 (bs, 1 H) MS (M+1)⁺ 239 r.t. 2.35 분

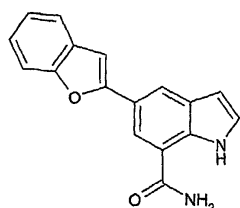
(20) 5-(3-비페닐릴)-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 3-비페닐틸보론산 37 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (1.4 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

MS (M+1)⁺ 313 r.t. 3.61 분

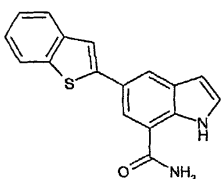
(21) 5-(1-벤조푸란-2-일)-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 1-벤조푸란-2-일보론산 30 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (1.4 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.60 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.4 (t, J=2.7, 1 H) 7.52 (bs, 1 H) 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7 Hz, 1 H) 8.29 (s, 3 H) 11.29 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 277 r.t. 3.56 분

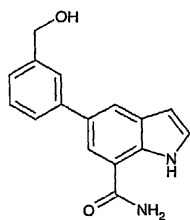
(22) 5-(1-벤조티엔-2-일)-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 1-벤조티엔-2-일보론산 33 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (1.4 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.3-7.4 (m, 3 H) 7.51 (bs, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (bs, 1 H) 11.26 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 293 r.t. 3.62 분

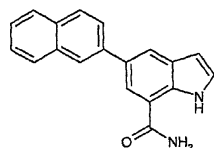
(23) 5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



페닐 보론산 대신에 [3-(히드록시메틸)페닐]보론산 28 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.8 mg)을 제조하였다. 조질의 반응 혼합물을 실리카 고체상 추출 카트리지를 통해 여과하고, 진공 하에 농축하고, 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.59 (d, *J*=5.5, 2 H) 5.23 (t, *J*=5.8, 1 H) 6.54 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.36 (t, *J*=2.8, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.7, 2 H) 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 8.25 (bs, 1 H) 11.13 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 267 r.t. 2.74 분

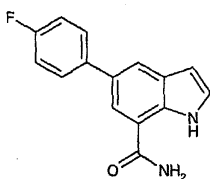
(24) 5-(2-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 2-나프탈레닐보론산 32 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.3 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, *J*=2.4, 1 H) 7.39 (t, *J*=2.7, 1 H) 7.47-7.56 (m, 3 H) 7.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=7.8, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.19 (d, *J*=2.5, 1 H) 8.31 (bs, 1 H) 11.18 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 287 r.t. 3.58 분

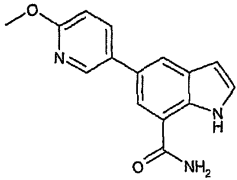
(25) 5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산 26 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.1 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.53 (s, 1 H) 7.30 (t, *J*=8.7, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.42 (bs, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.1, 5.6 Hz, 2 H) 7.99 (d, *J*=2.3, 2 H) 8.24 (bs, 1 H) 11.14 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 296 r.t. 3.24 분

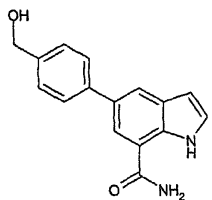
(26) 5-[6-(메틸옥시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [6-(메틸옥시)-3-피리디닐]보론산 28 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.9 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 6.53 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 8.21 (bs, 1 H) 8.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 11.15 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 268 r.t. 2.90 분

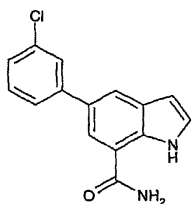
(27) 5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [4-(히드록시메틸)페닐]보론산 28 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (3.3 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 4.55 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H) 5.19 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H) 6.53 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.36 (t, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.4 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 8.01 (s, 2 H) 8.24 (bs, 1 H) 11.12 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 267 r.t. 2.70 분

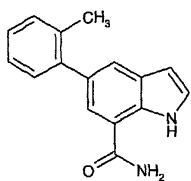
(28) 5-(3-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3-클로로페닐)보론산 29 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (5.8 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.55 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.45 (bs, 1 H) 7.49 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.28 (bs, 1 H) 11.19 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 271 r.t. 3.44 분

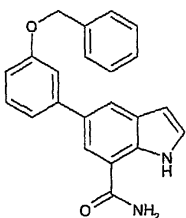
(29) 5-(2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (2-메틸페닐)보론산 25 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (2.9 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.26 (s, 3H) 6.58 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.25-7.32 (m, 4 H) 7.35 (bs, 1 H) 7.38 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.08 (bs, 1 H) 11.15 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 251 r.t. 3.25 분

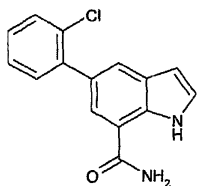
(30) 5-{3-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {3-[(페닐메틸)옥시]페닐}보론산 42 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.8 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.20 (s, 2 H) 6.53 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H) 6.97 (m, 1 H) 7.32-7.43 (m, 8 H) 7.51 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.26 (bs, 1 H) 11.14 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 343 r.t. 3.61 분

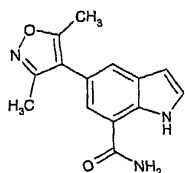
(31) 5-(2-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (2-클로로페닐)보론산 29 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.1 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.53 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.37-7.45 (m, 4 H) 7.50 (dd, *J*=7.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.58 (dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.10 (bs, 1 H) 11.20 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 271 r.t. 3.24 분

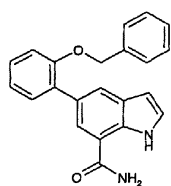
(32) 5-(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 (3,5-디메틸-4-이속사졸릴)보론산 26 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.1 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 6.51 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=2.7 Hz, 1 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 8.11 (bs, 1 H) 11.22 (s, 1 H) MS m/z 256 (M+1)⁺ r.t. 2.62 분

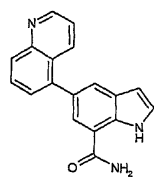
(33) 5-{2-[(페닐메틸)옥시]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {2-[(페닐메틸)옥시]페닐}보론산 42 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (4.1 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.13 (s, 2 H) 6.48 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.20(d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.25-7.35 (m, 6 H) 7.42 (m, 3 H) 7.89 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.06 (bs, 1 H) 11.09 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 343 r.t. 3.48 분

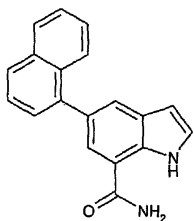
(34) 5-(5-퀴놀리닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 5-퀴놀리닐보론산 32 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (7.1 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톨에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.58 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 7.42 (bs, 1 H) 7.45 (t, J=2.7 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=4.3, 8.53 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.85 (s, 2 H) 7.95 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 8.14 (m, 2 H) 8.45 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 9.05 (d, J=4.0 Hz, 1 H) 11.29 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 288 r.t. 2.61 분

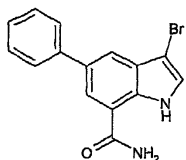
(35) 5-(1-나프탈레닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 1-나프탈레닐보론산 32 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 A를 이용하여 표제 화합물 (10.4 mg)을 제조하였다. 마이크로웨이브 반응 단계로부터의 생성물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톤에서 더 건조시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6.56 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.36 (bs, 1 H) 7.43 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H) 7.47-7.52(m, 3 H) 7.60 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.09 (bs, 1H) 11.23 (s, 1 H) MS (M+1)⁺ 287 r.t. 3.45 분

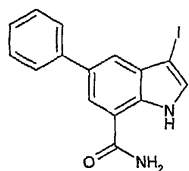
(36) 3-브로모-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.13 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (25 mg, 0.14 mmol)를 무수 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시키고, 5 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이후, 혼합물을 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치에서 디클로로메탄/메탄올 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 합하고, 진공 하에 농축하고, 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 진공 피스톤에서 건조시켜 표제 화합물 11 mg을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.50 (m, 3 H) 7.53 (bs, 1 H) 7.80 (m, 3 H) 8.10 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.33 (bs, 1 H) 11.45 (s, 1 H) MS (M-1) 313/315 (1:1 비율) r.t. 3.48 분

(37) 3-요오도-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

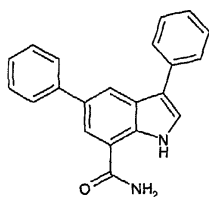


5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (0.80 g, 3.39 mmol) 및 N-요오도숙신이미드 (0.76 g, 3.39 mmol)를 디클로로메탄 (150 mL)에 용해시키고, 16 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화나트륨 용액 (2 M)으로 분배시키고, 분리한 다음, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (1.16 g)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.36 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.50 (m, 4 H) 7.66 (s, 1 H) 7.79 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.32 (bs, 1 H) 11.51 (s, 1 H) MS (M-1) 361 r.t. 3.56 분

이 화합물은 중간체 i의 제조에 사용될 수 있다.

(38) 3,5-디페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

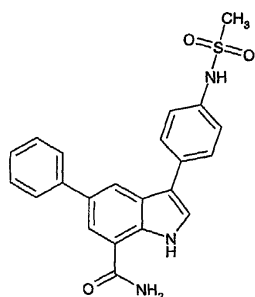


일반적인 방법 B

1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-3-요오도-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (50 mg, 75 μ mol), 페닐 보론산 (18 mg, 0.15 mmol), 탄산칼륨 (30 mg, 0.138 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐(II) (5 mg, 6 μ mol)를 디메틸포름아미드 (1 mL) 중에서 합하고, 2 시간 동안 80 °C에서 질소 하에 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 1 g 실리카 고체상 추출 카트리지를 통해 여과하고, 진공 하에 농축하고, 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시키고, 에탄올 (2 mL) 및 진한 염산 (15 μ L)에 재용해시킨 후, 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브에서 5 분간 150 °C로 가열하였다. 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (5.8 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.27 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.47(m, 5 H) 7.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.31 (bs, 1 H) 11.39 (s, 1 H) MS m/z 313 (M+1)⁺ r.t. 3.61 분

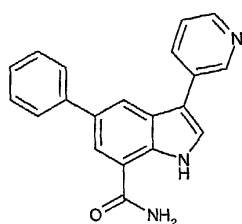
(39) 3-{4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {4-[(메틸술폰닐)아미노]페닐}보론산 39 mg (0.18 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B를 이용하여 표제 화합물 (12.3 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.01 (s, 3 H) 7.3-7.36 (m, 3 H) 7.48 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 7.62 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.30 (bs, 1 H) 9.72 (s, 1 H) 11.37 (s, 1 H) MS m/z 404 (M-1) r.t. 3.15 분

(40) 5-페닐-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드

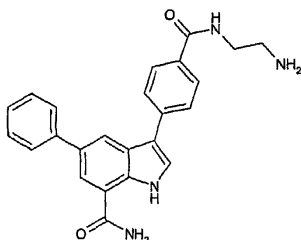


일반적인 방법 C

1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-3-요오도-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.15 μ mol), 3-피리디닐보론산 (37 mg, 0.30 mmol), 탄산칼륨 (60 mg, 0.28 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로팔라듐(II) (10 mg, 12 μ mol)를 디메틸포름아미드 (2 mL) 중에서 합하고, 2 시간 동안 80 °C 에서 질소 분위기 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치에서 에틸 아세테이트/시클로헥산/트리에틸아민 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획물을 진공 하에 농축하고, 에탄올 (2 mL) 및 진한 염산 (15 μ l)에 재용해시키고, 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브에서 5 분간 150 °C로 가열하였다. 진공 하에 에탄올을 제거하고, 잔류물을 0.5 mL의 디메틸설폭사이드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시켜 표제 화합물 (7 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.36 (m, 1 H) 7.50 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.60 (bs, 1 H) 7.86 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 7.93 (dd, $J=5.5, 8.0$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=1$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.38 (bs, 1 H) 8.66 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.81 (s, 1 H) MS m/z 314 (M+1)⁺ r.t. 2.63 분

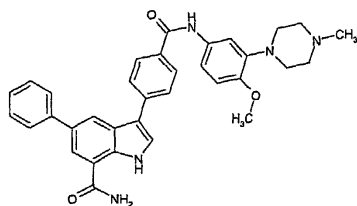
(41) 3-(4-([2-((1,1-디메틸에틸)아미노)카르보닐]페닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-피리디닐보론산 대신에 [4-([2-([[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐)아미노]에틸)아미노]카르보닐]페닐]보론산 124 mg (0.30 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 C를 이용하여 표제 화합물 (55 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.01 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H) 3.55 (q, $J=5.8$ Hz, 2 H) 7.36 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.49 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.52 (bs, 1 H) 7.79 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.0 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.13 (bs, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.34 (bs, 1 H) 8.72 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) MS m/z 399 (M+1)⁺ r.t. 2.39 분

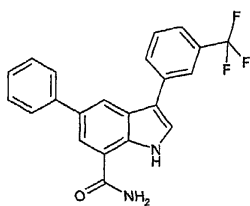
(42) 3-[4-([4-(메틸옥시)-3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노)카르보닐]페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 포르메이트



3-피리디닐보론산 대신에 [4-([4-(메틸옥시)-3-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노)카르보닐]페닐]보론산 111 mg (0.30 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 C를 이용하여 표제 화합물 (34 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.33 (bs, 3 H) 2.62 (bs, 4 H) 3.03 (bs, 4 H) 3.78 (s, 3 H) 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.46-7.53 (m, 4 H) 7.82 (m, 3 H) 7.9 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.34 (bs, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H) MS m/z 560.6 (M+1)⁺ r.t. 2.71 분

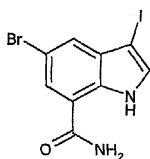
(43) 5-페닐-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-3-요오도-5-페닐-1H-인돌-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.11 mmol), [3-(트리플루오로메틸)페닐]보론산 (43 mg, 0.23 mmol), 탄산칼륨 (45 mg, 0.21 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센디클로로팔라듐(II) (7.5 mg, 9 μ mol)를 디메틸포름아미드 (2 mL) 중에서 합하고, 2 시간 동안 80 °C에서 질소 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치에서 에틸아세테이트/시클로헥산/트리에틸아민 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획물을 진공 하에 농축하고, 에탄올 (2 mL) 및 진한 염산 (15 μ l)에 재용해시킨 후, 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브에서 5 분간 150 °C로 가열하였다. 진공 하에 에탄올을 제거하고, 잔류물을 0.5 mL의 디메틸설폭시드/메탄올 (50:50)에 재용해시키고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 질소로 송풍 건조시켜 표제 화합물 (5 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.35 (t, J =7.4 Hz, 1 H) 7.40 (t, J =7.7 Hz, 2 H) 7.52 (bs, 1 H) 7.61 (d, J =7.8 Hz, 1 H) 7.70 (t, J =7.7 Hz, 1 H) 7.8 (d, J =7.3 Hz, 2 H) 7.84 (d, J =2 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.10 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.33 (bs, 1 H) 11.55 (s, 1 H) MS m/z 379 (M-1) r.t. 3.83 분

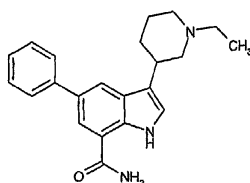
(44) 5-브로모-3-요오도-1H-인돌-7-카르복사미드



5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드 (100 mg, 0.42 mmol) 및 N-요오도숙신이미드 (95 mg, 0.42 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 수산화나트륨 용액 (2 M)으로 분배 및 분리하고, 유기층을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. ISCO sq16x 장치에서 에틸 아세테이트-시클로헥산 구배 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 합하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (96 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.52 (s, 1 H) 7.58 (d, J =1.3 Hz, 1 H) 7.60 (bs, 1 H) 7.93 (d, J =1.0 Hz, 1 H) 8.24 (bs, 1 H) 11.64 (s, 1 H) MS m/z 363/365 (1:1 비율) (M-1) r.t. 3.47 분

(45) 3-(1-에틸-3-피페리딘)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드 (202 mg, 0.86 mmol), 나트륨 메톡시드 (메탄올 중 0.5 M 용액 10.3 mL, 5.15 mmol) 및 1-(페닐메틸)-3-피페리딘 히드록로라이드 히드레이트 (625 mg, 2.56 mmol)의 혼합물을 18 시간 동안 환류 온도에서 질소 하에 가열하였다. 3 Å 분자 체 (10)를 첨가하고, 22 시간 더 환류를 계속한 후, 실온으로 냉각시키고, 물 (1 mL)을 첨가하였다. 이를 진공 하에 농축하고, 실리카 상으로 예비-흡착시킨 후, ISCO sq16x 장치에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 구배 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체인 알켄을 황갈색 오일

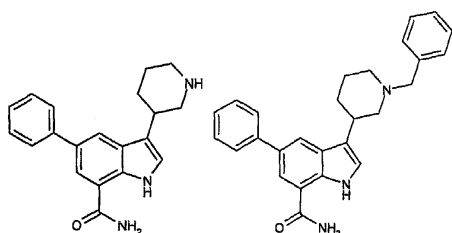
(59.1 mg)로서 얻었다. 에탄올/빙초산 (50:1, 20 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 12 mg)를 첨가한 후, 혼합물을 3 일간 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시킨 후, ISCO sq16x 장치에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 구배 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.3 mg, 0.015 mmol)을 수득하였다.

별법:

메탄올 (35 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (756 mg, 3.20 mmol), 수산화칼륨 (1.98 g, 35.3 mmol) 및 1-에틸-3-피페리딘논 히드록로라이드 (5.24 g, 32.0 mmol)의 혼합물을 20 시간 동안 환류 온도에서 질소 하에 가열하였다. 추가량의 수산화칼륨 (180 mg, 3.20 mmol)을 첨가하고, 환류를 5 일간 계속하였다. 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시킨 후, ISCO sq16x 장치에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 구배 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체인 알켄 혼합물 (463 mg)을 황오렌지색 오일로서 얻었다. 에탄올/빙초산 (50:1, 20 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 93 mg)를 첨가한 후, 혼합물을 3 일간 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제한 후, 정제된 물질을 메탄올 (5 mL)에 용해시켰다. 이 메탄올 용액을 아미노프로필 고체상 추출 카트리지에 통과시키고, 메탄올 (5 mL)로 세정하고, 합한 메탄올 용출액을 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (9.9 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.55 (qd, J=12.1, 4.0 Hz, 1 H) 1.67-1.84 (m, 2 H) 2.02 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 2.32-2.20 (m, 2 H) 2.68-2.55 (m, 2 H) 3.08 (d, J=11.3 Hz, 1 H) 3.23 (d, J=10.5 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.48 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.01 (s, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 10.94 (bs, 1 H) MS m/z 348 (M+1)⁺ r.t. 2.26 분

(46) 5-페닐-3-H-인돌-7-카르복스아미드 및 5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-3-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



메탄올 (35 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (794 mg, 3.36 mmol), 수산화칼륨 (2.08 g, 37.1 mmol) 및 1-(페닐메틸)-3-피페리딘논 히드록로라이드 히드레이트 (8.19 g, 33.60 mmol)의 혼합물을 20 시간 동안 질소 하에 환류 온도에서 가열하였다. 추가량의 수산화칼륨 (189 mg, 3.37 mmol)을 첨가하고, 환류를 5 일간 계속하였다. 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시킨 후, ISCO sq16x 장치에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 구배 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체인 알켄 혼합물 (750 mg)을 적오렌지색 오일로서 얻었다. 에탄올 (25 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 150 mg)를 첨가한 후, 혼합물을 5 일간 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 추가량의 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 150 mg)를 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축한 후, 에탄올/빙초산 (25:1, 26 mL)에 재용해시키고, 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 150 mg)를 첨가하였다. 24 시간 동안 수소 분위기 하에 강력 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 5-페닐-3-(3-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (23.7 mg, 0.07 mmol) 및 5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-3-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (22.5 mg, 0.05 mmol)를 수득하였다.

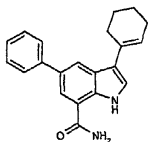
5-페닐-3-(3-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드에 대한 데이터

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.85-2.04 (m, 2 H) 2.09 (d, J=13.3 Hz, 1 H) 2.25 (d, J=12.1 Hz, 1 H) 3.05 (t, J=12.3 Hz, 2 H) 3.37-3.48 (m, 2 H) 3.63 (d, J=11.0 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 8.38 (s, 2 H) LC/MS m/z 320 (M+1)⁺ r.t. 2.20 분

5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-3-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드에 대한 데이터

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.96 (qd, J=12.3, 3.8 Hz, 1 H) 1.96-2.10 (m, 2 H) 2.21 (d, J=12.8 Hz, 1 H) 2.90-3.01 (m, 2 H) 3.41-3.51 (m, 2 H) 3.67 (d, J=11.6 Hz, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 7.32 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.42-7.51 (m, 6 H) 7.64 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.88 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 8.45 (s, 2 H)
LC/MS m/z 410 (M+1)⁺ r.t. 2.48 분

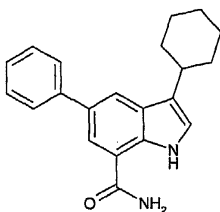
(47) 3-(1-시클로헥센-1-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



메탄올 (2 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (509 mg, 2.15 mmol), 수산화칼륨 (0.12 g, 2.15 mmol) 및 시클로헥사논 (2.24 mL, 21.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 65 °C에서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (186 mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.63-1.67 (m, 2 H) 1.73-1.78 (m, 2 H) 2.25 (bs, 2 H) 2.42 (bs, 2 H) 6.25 (s, 1 H) 7.32-7.35 (m, 2 H) 7.44 (bs, 1 H) 7.47 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 11.11 (s, 1 H)
LC/MS m/z 317 (M+1)⁺ r.t. 3.87 분

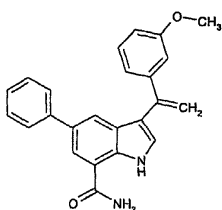
(48) 3-시클로헥실-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



에탄올/빙초산 (50:1, 51 mL) 중 3-(1-시클로헥센-1-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (166 mg, 0.53 mmol) 및 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 33 mg)의 현탁액을 4 시간 동안 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 여과 및 진공 하에 농축한 후, 생성된 연녹색 포말을 에틸 아세테이트와 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이에 분배시켰다. 상을 분리한 후, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (169 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29-1.38 (m, 1 H) 1.47-1.53 (m, 4 H) 1.80 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 1.83-1.91 (m, 2 H) 2.11-2.18 (m, 2 H) 2.90 (bs, 1 H) 5.50-6.6.40 (bs, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.37 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.65 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 10.01 (s, 1 H)
LC/MS m/z 319 (M+1)⁺ r.t. 3.86 분

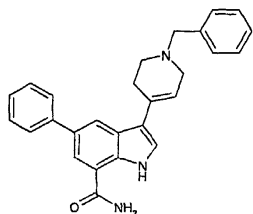
(49) 3-{1-[3-(메틸옥시)페닐]에테닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (115 mg, 0.49 mmol), 나트륨 메톡시드 (메탄올 중 0.5 M 용액 11.7 mL, 5.88 mmol) 및 3-메톡시아세트페논 (0.40 mL, 2.94 mmol)의 혼합물을 43 시간 동안 환류 온도에서 질소 하에 가열하였다. 추가량의 3-메톡시아세트페논 (0.40 mL, 2.94 mmol) 및 나트륨 메톡시드 (메탄올 중 0.5 M 용액 11.7 mL, 5.88 mmol)를 첨가하고, 환류를 3 일 더 계속한 후, 실온으로 냉각시켰다. 물 (5 mL)을 조심스럽게 첨가하고, 용액을 진공 하에 농축하였다. 메탄올 (10 mL) 및 수산화칼륨 (27.5 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 환류 온도에서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축하면서 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. ISCO sq16x 장치 상에서 에틸 아세테이트/시클로헥산 용리 시스템을 이용한 실리카 크로마토그래피에 의해 정제한 후, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.5 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 5.52 (s, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.80-6.50 (bs, 2 H) 6.91 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.05 (bs, 1 H) 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.26-7.36 (m, 4 H) 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 10.35 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 371 (M+1)⁺ r.t. 3.67 분

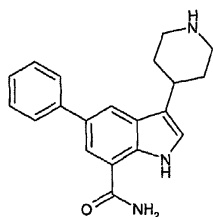
(50) 5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (500 mg, 2.12 mmol), 1-(페닐메틸)-4-피페리딘 (1.20 g, 1.18 mL, 6.35 mmol), 나트륨 메톡시드 (686 mg, 12.71 mmol)를 메탄올 (25 mL) 중에서 서로 혼합하고, 16 시간 동안 환류 온도에서 질소 분위기 하에 가열하였다. 반응물을 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시키고, ISCO sq16x 장치 상에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획물을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (325 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.54 (bs, 2 H) 2.68 (bt, J=5.3 Hz, 2 H) 3.12 (bs, 2 H) 3.59 (s, 2H) 6.23 (bs, 1H) 7.2-7.5 (m, 10 H) 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.27 (bs, 1 H) 11.17 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 408 (M+1)⁺ r.t. 2.44 분

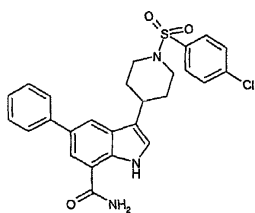
(51) 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (323 mg, 0.79 mmol)를 에탄올/아세트산 (50:1, 51 mL)에 용해시키고, 탄소상 20% 팔라듐 히드록시드 (130 mg)에 첨가하였다. 현탁액을 70 시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (50 mL)에 용해시키고, 진공 하에 실리카 상으로 예비-흡착시켰다. 생성물을 ISCO sq16x 장치 상에서 메탄올/디클로로메탄/암모니아 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획물을 수집하여 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (189 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.56 (m, 2 H) 1.58 (m, 2 H) 2.53 (m, 2 H) 3.00 (m, 3 H) 7.01 (s, 1 H) 7.1-7.6 (m, 4 H) 7.78 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.02 (bs, 2 H) 8.24 (bs, 1 H) 10.84 (bs, 1 H); LC/MS m/z 320 (M+1)⁺ r.t. 2.22 분

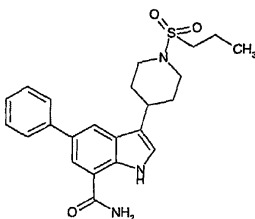
(52) 3-(1-[(4-클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.10 mmol) 및 4-클로로벤젠술포닐 클로라이드 (21.8 mg, 0.10 mmol)를 피리딘 (1 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (35 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.68 (m, 2 H) 2.05 (m, 2 H) 2.44 (m, 2 H) 2.90 (m, 1 H) 3.75 (m, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.31 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.38 (brs, 1 H) 7.44 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.79 (m, 6 H) 7.99 (bd, J=3.8 Hz, 2 H) 8.20 (bs, 1 H) 10.89 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 492 (M-1)⁺ r.t. 3.70 분

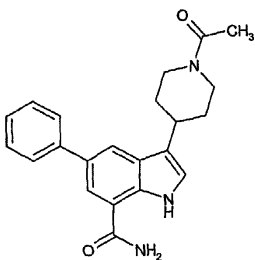
(53) 5-페닐-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.10 mmol) 및 1-프로판술포닐 클로라이드 (14.8 mg, 0.10 mmol)를 피리딘 (1 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (13 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.70 (m, 4 H) 2.07 (m, 2 H) 3.00 (m, 5 H) 3.70 (m, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 7.33 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.39 (bs, 1 H) 7.47 (t, J=7.5 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=4.5 Hz, 2 H) 8.22 (bs, 1 H) 10.92 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 424 (M-1)⁺ r.t. 3.30 분

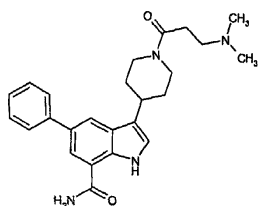
(54) 3-(1-아세틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.10 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (14.8 mg, 0.10 mmol)를 피리딘 (1 mL) 중에서 16 시간 동안 40 °C에서 함께 가열하였다. 이후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 해당 분획물을 합하고, 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (13 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.43 (뚜렷한 q, J=12.3 Hz, 1 H) 1.60 (뚜렷한 q, J=12.8 Hz, 1 H) 2.02 (m, 2 H) 2.03 (s, 3 H) 2.12 (m, 2 H) 3.90 (bd, J=13.6 Hz, 1 H) 4.50 (bd, J=12.8 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.33 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.35 (bs, 1 H) 7.47 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (bs, 1 H) 10.88 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 362 (M+1)⁺ r.t. 2.85 분

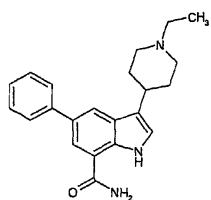
(55) 3-[1-(N,N-디메틸-β-알라닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.10 mmol), N,N-디메틸-β-알라닌 (16 mg, 0.10 mmol), N-[(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 (36.5 mg, 0.10 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (52 mg, 0.4 mmol)을 디메틸 포름아미드 (5 mL)에 현탁시키고, 16 시간 동안 80 °C에서 질소 분위기 하에 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하였다. 해당 분획물을 수집하고, 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (12 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.47 (뚜렷한 q, J=11.8 Hz, 1 H) 1.64 (뚜렷한 q, J=12.6 Hz, 1 H) 2.06 (bs, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 2.92 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 3.28 (m, 2 H) 3.48 (dt, J=16.0, 4.3 Hz, 1 H) 3.69 (dt, J= 18.6, 4.6 Hz, 1 H) 3.96 (bd, J=13.1 Hz, 1 H) 4.53 (bd, J=13.1 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.33 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.40 (bs, 1 H) 7.48 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=7.5 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.23 (bs, 1 H) 10.90 (bs, 1 H)
LC/MS m/z 419 (M+1)⁺ r.t. 2.28 분

(56) 3-(1-에틸-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 포르메이트

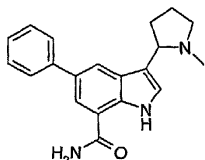


아세트알데히드 (0.5 mL)를 메탄올 (1 mL) 중의 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (30 mg, 0.10 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 2 분간 실온에서 교반하였다. 이후, 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드 (100 mg, 0.47 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 최초에는 메탄올로 용리시킨 다음 암모니아/메탄올 혼합물로 용리시켜 2 g SCX 카트리지에 통과시켰다. 해당 분획물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 아세토니트릴/물 용리 시스템을 이용한 정제용 HPLC에 의해 잔류물을 정제하였다. 해당 분획물을 수집하고, 진공 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (6 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.08 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.74 (m, 2 H) 2.01 (bd, *J*=13.0 Hz, 2 H) 2.30 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H) 2.54 (m, 1 H) 2.79 (s, 3 H) 2.93 (m, 2 H) 3.10 (bd, *J*=10.5 Hz, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.39 (bs, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.78 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.22 (bs, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 10.88 (bs, 1 H)

LC/MS *m/z* 348 (*M*+1)⁺ r.t. 2.17 분

(57) 3-(1-(메틸피롤리딘-2-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

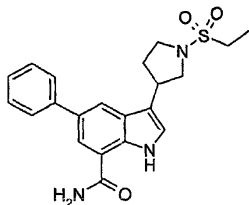


3-{1-[에틸(메틸)아미노]프로필}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복실산 (32.1 mg, 0.1 mmol), O-(7-아자벤자트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (57.3 mg, 0.15 mmol), 디옥산 중 암모니아 용액 (0.5 M, 0.8 mL, 0.4 mmol)을 무수 디클로로메탄 (10.0 mL)에 용해시키고, 50 시간 동안 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (4 × 10 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조 및 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하여 표제 화합물 (25.0 mg, 80%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.18 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.37 (m, 1H) 2.42 (s, 3H) 2.76 (b, 1 H) 3.33 (m, 1H) 4.08 (m, 1 H) 7.34 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.76(m, 2H) 8.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)

LC/MS *m/z* 320 (*M*+1) r.t. 1.50 분

(58) 3-[1-(에틸술포닐)피롤리딘-3-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

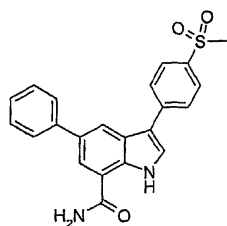


THF (2.0 mL) 중 1,1-디메틸에틸-3-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-1-피롤리딘카르복실레이트 (40.0 mg, 0.1 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 에탄 술포닐 클로라이드 (19.2 mg, 0.15 mmol), triethylamine (30.3 mg, 0.3 mmol) 및 디클로로메탄 (5.0 mL)을 0 °C에서 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 콤비플래시 (에틸 아세테이트/헥산 20 내지 40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg, 15%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.50 (m, 3H) 2.28 (m, 1H) 2.52 (m, 1 H) 3.18 (m, 2H) 3.53 (m, 1H) 3.65(m, 1H) 3.82(m, 1H) 3.91 (m, 1H) 7.32(m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.74(m, 2H) 7.98 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

LC/MS *m/z* 398 (*M*+1) r.t. 2.05 분

(59) 3-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

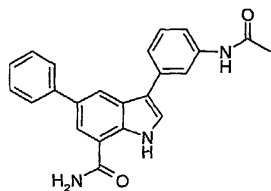


페닐 보론산 대신에 [4-(메틸술포닐)페닐]보론산 (30.0 mg, 0.15 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B를 이용하여 표제 화합물 (20.0 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.24 (s, 3H) 7.37 (m, 1 H) 7.52 (m, 3 H) 7.85(m, 3H) 7.95 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.03 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.04 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H)

LC/MS m/z 391 (M+1)⁺ r.t. 2.04 분

(60) 3-[3-(아세틸아미노)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



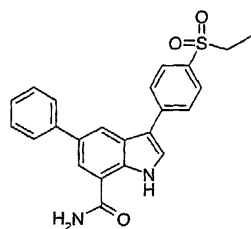
페닐 보론산 대신에 [3-(아세틸아미노)페닐]보론산 (27.0 mg, 0.15 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B를 이용하여 표제 화합물 (15.4 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.17(s, 3H) 7.32 (m, 1 H) 7.42 (m, 5 H) 7.63 (s, 1H)

7.78 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.04 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H)

LC/MS m/z 370 (M+1)⁺ r.t. 2.00 분

(61) 3-[4-(에틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [4-(에틸술포닐)페닐]보론산 (33.0 mg, 0.15 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B를 이용하여 표제 화합물 (16.0 mg)을 제조하였다.

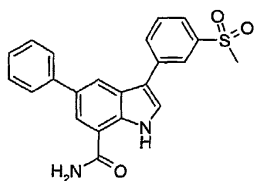
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.16 (m, 3H) 3.34 (m, 2H) 7.37 (m, 1 H) 7.52 (m, 3

H) 7.85(m, 3H) 7.95 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.03 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.04 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H)

11.62 (s, 1 H)

LC/MS m/z 405 (M+1)⁺ r.t. 2.16 분

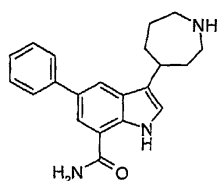
(62) 3-[3-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 [3-(메틸술포닐)페닐]보론산 (30.0 mg, 0.15 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B를 이용하여 표제 화합물 (14.0 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.34 (s, 3H) 7.38 (m, 1 H) 7.53 (m, 3 H) 7.85(m, 4H) 8.14 (m, 4 H) 8.25 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H)
LC/MS m/z 391 (M+1)⁺ r.t. 2.05 분

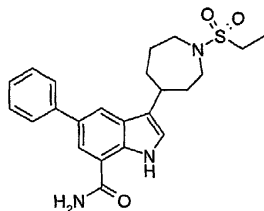
(63) 3-(헥사히드로-1H-아제핀-4-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



메탄올 (15 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (237.0 mg, 1.0 mmol), 수산화나트륨 수용액 (50%, 10 mL) 및 1,1-디메틸에틸 4-옥소헥사히드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (639.0 mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 60 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 진공 하에 농축한 후, 에틸 아세테이트 (4 × 15 mL)로 수성상을 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에탄올 (25 mL)에 재용해시켰다. 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 50 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 추가량의 탄소상 팔라듐 히드록시드 (20 중량% 팔라듐, 50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 수소 분위기 하에 강력 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축한 후, THF (2 mL)에 용해시키고, TFA (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 12 시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 정제용 HPLC (물/아세토니트릴 10 내지 90% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 (100.0 mg, 30%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.80~2.50 (m, 6H) 3.42(m, 5H) 7.23 (s, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.46(m, 3H) 7.73 (m, 2 H) 7.98 (s, 1H) 8.21 (s, 1 H)
LC/MS m/z 334 (M+1)⁺ r.t.1.50 분

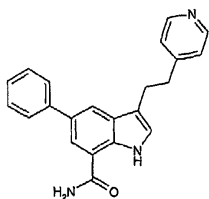
(64) 3-[1-(에틸술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-(헥사히드로-1H-아제핀-4-일)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (33.4 mg, 0.10 mmol), 에틸술포닐 클로라이드 (14.1 mg, 0.11 mmol) 및 트리ethyl아민 (10.0 mg, 0.10 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중에서 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC 방법 A (물/아세토니트릴 10 내지 90% v/v)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.0 mg, 14%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.35(M, 3h) 1.80~2.30 (m, 6H) 3.24 (m, 2H) 3.42(m, 5H) 7.22 (s, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.46(m, 3H) 7.73 (m, 2 H) 7.96 (s, 1H) 8.01 (s, 1 H)
LC/MS m/z 334 (M+1)⁺ r.t.1.50 min. 분

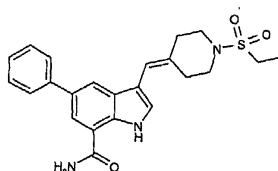
(65) 5-페닐-3-[2-(4-피리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복사아미드



아세트산 (2 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복사아미드 (45 mg, 0.19 mmol)의 용액에 비닐 피리딘 (0.04 mL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브를 통해 1 시간 동안 230 °C로 반응물을 가열하였다. 이후, 용액을 1 N KOH 용액 (20 mL), 포화 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 추출하였다. 유기층을 증발시키고, 역상 HPLC 방법 A (물/아세트오니트릴 10 내지 90% v/v)에 의해 정제하였다. 표적 생성물 10 mg이 단리되었다.

LC/MS m/z 342 (MH⁺), Rt 1.64 분

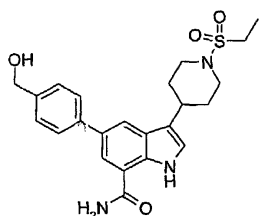
(66) 3-{[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐리덴]메틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사아미드



MeOH (10 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복사아미드 (50 mg, 0.21 mmol)의 용액에 NaOMe (0.5 M, 1.7 mL)를 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 0.5 시간 동안 교반하고, 1,1-디메틸에틸 4-포르밀-1-피페리딘카르복실레이트 (90 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 용액을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열한 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 재용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌 (10 mL)에 용해시키고, 실온에서 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 1 N NaOH 용액 (20 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 0 °C에서 염화메틸렌에 재용해시켰다. 이 용액에 후니히 염기 (Hunig's base) (0.14 mL, 0.84 mmol) 및 에탄 술포닐 클로라이드 (0.03 mL, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 2 시간 동안 0 °C에서 교반하고, 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 50 내지 100%)에 의해 정제하였다. 표적 생성물 15 mg이 단리되었다.

LC/MS m/z 424 (MH⁺), Rt 2.34 분

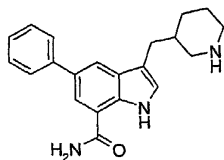
(67) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사아미드



디옥산/H₂O (2 mL/0.7 mL) 중 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사아미드 (실시예 90) (20.0 mg, 0.048 mmol), K₃PO₄ (21.0 mg, 0.096 mmol) 및 [4-(히드록시메틸)페닐]보론산 (30.0 mg, 0.193 mmol)의 용액을 아르곤으로 5 분간 버블링한 후, Pd(PPh₃)₄ (5.0 mg, 0.0048 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 (스미스 신세싸이저)에서 20 분간 160 °C로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 HPLC 방법 A (물/CH₃CN, 0.1% TFA 10 내지 90%)에 의해 정제하여 표적 화합물 6.4 mg (30%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.99 (m, 7H), 3.71 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.91 (s, 1H).
LC/MS: 442.4. r.t: 1.73.

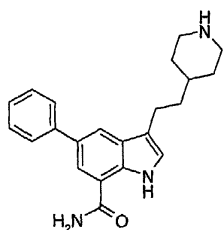
(68) 5-페닐-3-(3-(피페리딘메틸)-1H-인돌-7-카르복사미드



디옥산/MeOH (0.7 mL/2.0 mL) 중 1,1-디메틸에틸 3-{[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸}-1-피페리딘카르복실레이트 (중간체 18) (20.0 mg, 0.046 mmol)의 용액에 HCl (37%, 0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 60 °C에서 환류시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물 14.0 mg을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.42 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.02 (m, 2H).
LC/MS: 334.4. r.t: 1.57

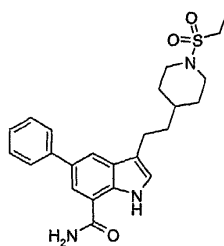
(69) 5-페닐-3-[2-(4-피페리디닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 68의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 1,1-디메틸에틸 4-{2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에틸}-1-피페리딘 카르복실레이트 (11.0 mg, 0.024 mmol) 및 진한 HCl (0.05 mL)을 반응시켜 표제 화합물 8.4 mg (100%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.48 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.98 (m, 2H).
LC/MS: 348.2. r.t: 1.54.

(70) 3-{2-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]에틸}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



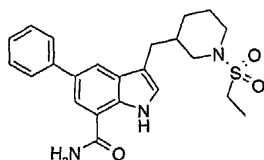
1,1-디메틸에틸 4-{2-[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]에틸}-1-피페리딘카르복실레이트 (40.0 mg, 0.088 mmol)를 HCl (37%, 0.22 mL)과 반응시켜 얻은 조질의 중간체를 DMF (2 mL)에 용해시켰다. Et₃N (0.028 mL, 0.2 mmol)을 첨가한 후, 촉매량의 DMAP (1.0 mg) 및 에탄술포닐 클로라이드 (0.010 mL, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 3

시간 후, 용액을 진공 펌프에 의해 농축하고, 생성된 잔류물을 500 mg 아미노프로필 컬럼 (인터내셔널 소벤트 테크놀로지스 (International Sorbent Technologies)) 상에서 고체상 추출을 통해 정제 (디클로로메탄 (20 mL), 에틸 아세테이트/헥산 (20%), 20 mL), 에틸 아세테이트/헥산 (50%, 20 mL), 에틸 아세테이트/헥산 (90%, 20 mL)으로 용리시킴)하여 표제 화합물 4.0 mg (11%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.52 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.82 (m, 5H), 2.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.97 (m, 2H).

LC/MS: 440.4. r.t: 2.36.

(71) 3-([1-(에틸술폰닐)-3-피페리디닐]메틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

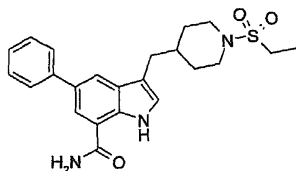


실시에 70의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 1,1-디메틸에틸 3-([7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (25.0 mg, 0.056 mmol)를 HCl (37%, 0.150 mL)과 반응시키고, 생성된 생성물을 Et_3N (0.028 mL, 0.2 mmol)과 촉매량의 DMAP (약 1.0 mg)의 존재 하에 에탄술폰닐 클로라이드 (0.006 mL, 0.058 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 9.5 mg (39%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.52 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 2.98 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 10.53 (s, 1H).

LC/MS: 426.2 r.t: 2.41.

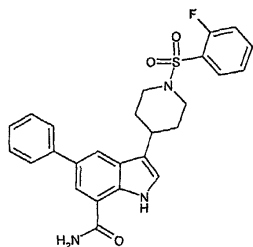
(72) 3-([1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]메틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 70의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 요컨대, 1,1-디메틸에틸 4-([7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]메틸)-1-피페리딘카르복실레이트 (20.0 mg, 0.045 mmol)를 진한 HCl (0.100 mL)과 반응시키고, 생성된 생성물을 Et_3N (0.025 mL, 0.19 mmol)과 촉매량의 DMAP (약 1.0 mg)의 존재 하에 에탄술폰닐 클로라이드 (0.01 mL, 0.060 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 2.8 mg (14%)을 두 단계로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.79 (m, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.95 (m, 2H). LC/MS: 426.2. r.t: 2.20

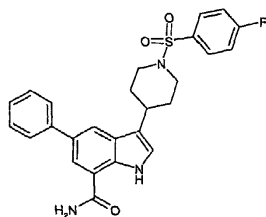
(73) 3-([1-[(2)술폰닐]-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (38.9 mg, 0.12 mmol)에 2-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (36 mg, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 0 °C에서 교반한 후, 혼합물을 CH₂Cl₂과 물 사이에 분배시켰다. CH₂Cl₂ (25 mL × 2)로 수성상을 추출하고, 합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 69%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 478.2 (M+H), 2.55 분

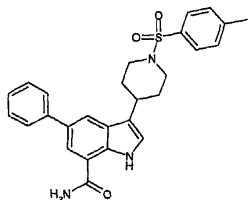
(74) 3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (41 mg, 0.13 mmol), 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (38 mg, 0.195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.65 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (20.3 mg, 33%).

LC/MS: m/z 478.2 (M+H), 2.52 분

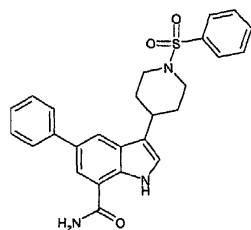
(75) 3-{1-[(4-메틸페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (41 mg, 0.13 mmol), 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (37 mg, 0.195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (30 mg, 49%).

LC/MS: m/z 474.2 (M+H), 2.65 분

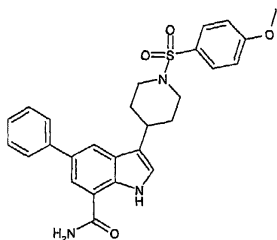
(76) 3-{페닐술포닐-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (41 mg, 0.13 mmol), 벤젠술포닐 클로라이드 (34.5 mg, 0.195 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (15.4 mg, 26%).

LC/MS: m/z 460.2 (M+H), 2.62 분

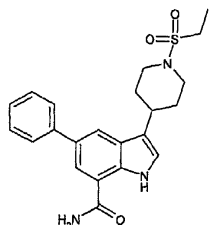
(77) 3-(1-([4-(메틸옥시)페닐]술포닐)-4-피페리디닐)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (39 mg, 0.12 mmol), 4-메톡시벤젠술포닐 클로라이드 (38 mg, 0.18 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (17.9 mg, 30%).

LC/MS: m/z 490.2 (M+H), 2.45 분

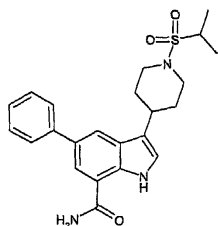
(78) 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (16 mg, 0.04 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.004 mL, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (0.016 mL, 0.12 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (12.8 mg, 62%).

LC/MS: m/z 412.0 (M+H), 2.18 분

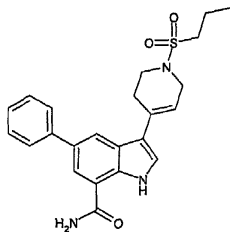
(79) 3-{1-[(2-프로판술포닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (34 mg, 0.11 mmol), 2-프로판술포닐 클로라이드 (0.012 mL, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.65 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (9.6 mg, 21%).

LC/MS: m/z 426.0, 2.19 분

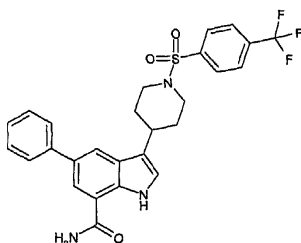
(80) 5-페닐-3-[1-(프로판술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (100 mg, 0.32 mmol), 2-프로판술포닐 클로라이드 (0.043 mL, 0.384 mmol) 및 트리에틸아민 (0.178 mL, 1.28 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (20 mg, 15%).

LC/MS: m/z 424.0 (M+H), 1.87 분

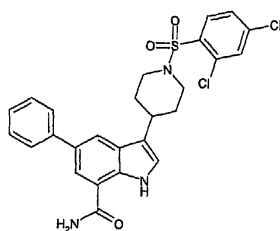
(81) 5-페닐-3-(1-([4-(트리플루오로메틸)페닐]술포닐)-4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (32 mg, 0.1 mmol), 4-(트리플루오로메틸)벤젠술포닐 클로라이드 (36.7 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.06 mL, 0.4 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (16.2 mg, 31%).

LC/MS: m/z 528.4 (M+H), 2.69 분

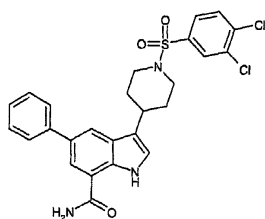
(82) 3-{1-[(2,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (32 mg, 0.1 mmol), 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (37 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.06 mL, 0.4 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (12.6 mg, 24%).

LC/MS: m/z 528.2 (M+H), 2.60 분

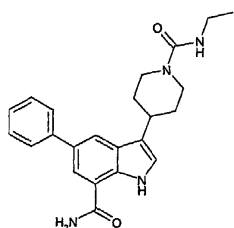
(83) 3-{1-[(3,4-디클로로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (32 mg, 0.1 mmol), 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드 (37 mg, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.06 mL, 0.4 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (10 mg, 17%).

LC/MS: m/z 528.2 (M+H), 2.75 분

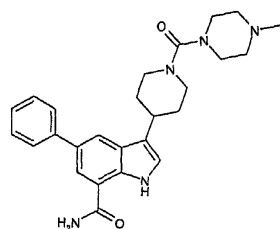
(84) 3-{1-[(에틸아미노)카르보닐]-4-피페리디닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (50 mg, 0.16 mmol), 에틸 이소시아네이트 (11.4 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (20 mg, 33%).

LC/MS: m/z 391.0 (M+H), 1.94 분

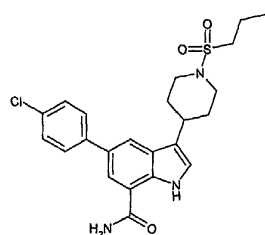
(85) 3-{1-[(4-(1-피페라지닐)카르보닐)-4-피페리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-페닐-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (50 mg, 0.16 mmol), 4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드 (37.3 mg, 0.192 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (28 mg, 8%).

LC/MS: m/z 446.6 (M+H), 1.63 분

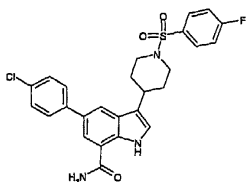
(86) 5-(4-클로로페닐)-3-[1-(프로판술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-클로로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (50 mg, 0.14 mmol), 1-프로판술포닐 클로라이드 (0.015 mL, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (15.7 mg, 24%).

LC/MS: m/z 460.4 (M+H), 2.29 분

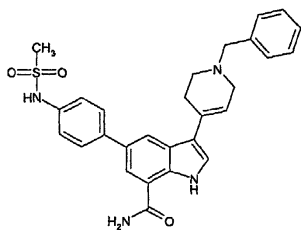
(87) 3-{1-[(4-플루오로페닐)술포닐]-4-피페리디닐}-5-(4-클로로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-클로로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (53 mg, 0.14 mmol), 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (41 mg, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (6.5 mg, 8%).

LC/MS: m/z 512.2, (M+H), 2.66 분

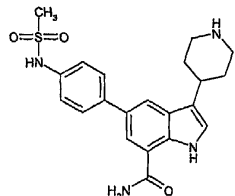
(88) 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 50의 일반적인 절차에 따라, 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드 (488 mg, 1.48 mmol), 1-(페닐메틸)-4-피페리딘 (0.79 mL, 4.44 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (THF 중 0.5 M, 17.76 mL, 8.88 mmol)를 반응시켜 형성한 표적 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1)에 의해 정제하였다 (580 mg, 78.4%).

LC/MS: m/z 501.2 (M+H), 1.57 분

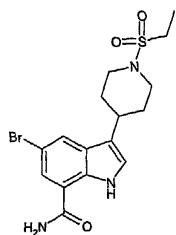
(89) 5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 51의 일반적인 절차에 따라, 5-{45-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-3-[1-(페닐메틸)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (580 mg, 1.16 mmol) 및 팔라듐 히드록사이드 (154 mg)를 에탄올과 아세트산 (75 mL/1.5 mL)의 혼합물 중에서 반응시켜 표적 생성물 (163 mg)을 형성하고, 20 mg의 조 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 순수한 생성물 6 mg (30%)을 수득하였다.

LC/MS: m/z 413.4 (M+H), 1.30 분

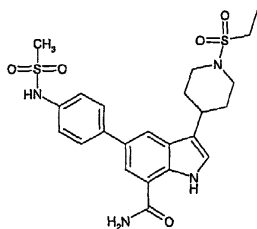
(90) 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (900 mg, 2.8 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.8 mg, 8.4 mmol) 및 트리에틸아민 (1.6 mL, 11.2 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 500 mg 아미노프로필 컬럼 (인터내셔널 소벤트 테크놀로지스) 상에서 고체상 추출을 통해 정제 (클로로포름 (30 mL × 2) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)로 용리시킴)하였다 (800 mg, 69%).

LC/MS: m/z 414.0 (M+H), 2.2 분

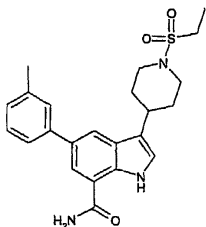
(91) 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-{4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 {4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}보론산 (104 mg, 0.48 mmol), 탄산세슘 (78.2 mg, 0.24 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (5.4 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 스미스 신세싸이저 마이크로웨이브 반응기에서 20 분간 160 °C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 (50 mL × 2)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (6.6 mg, 11%).

LC/MS: m/z 505.0 (M+H), 1.58 분

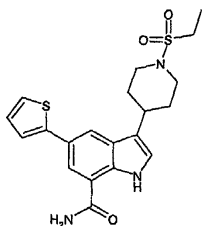
(92) 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



디옥산과 물 (3.0 mL/1.0 mL)의 혼합물 중 3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (118 mg, 0.26 mmol)의 용액에 1-브로모-3-메틸벤젠 (88.94 mg, 0.52 mmol), 탄산세슘 (169.4 mg, 0.52 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (11.7 mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 통해 30 분간 160 °C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 전부 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 (10 mL × 2)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 Mg₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 얻은 조 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 순수한 생성물을 제공하였다 (10 mg, 10%).

LC/MS: m/z 426.0 (M+H), 2.10 분

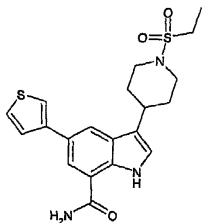
(93) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 3-(4-피페리디닐)-5-(2-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (53 mg, 0.16 mmol), 에탄술폰닐 클로라이드 (0.022 mL, 0.24 mmol) 및 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.48 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (16.5 mg, 24%).

LC/MS: m/z 418.2 (M+H), 2.21 분

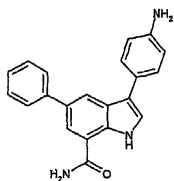
(94) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 3-(4-피페리디닐)-5-(3-티에닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (65 mg, 0.16 mmol), 에탄술폰닐 클로라이드 (0.03 mL, 0.3 mmol) 및 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.6 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (11.3 mg, 14%).

LC/MS: m/z 418.2 (M+H), 1.90 분

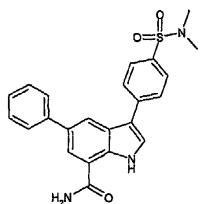
(95) 3-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세트아미드 (40.0 mg, 0.15 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B에 따라 표제 화합물 (15.0 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₄) δ ppm 7.47 (m, 1 H) 7.58 (m, 4 H) 7.85(s, 1H) 7.95 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.07 (2, 1 H) 8.24 (s, 1 H) LC/MS m/z 328 (M+1)⁺
r.t. 1.74 분

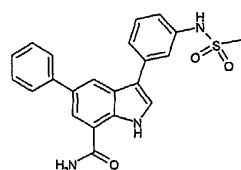
(96) 3-{4-[(디메틸아미노)술폰닐]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 N,N-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤젠술포나미드 (50.0 mg, 0.15 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B에 따라 표제 화합물 (10.0 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₄) δ ppm 2.70 (s, 6H) 7.57 (m, 1 H) 7.68 (m, 4 H) 7.87(s, 1H)
7.98 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.04 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.07 (2, 1 H) 8.24 (s, 1 H) LC/MS m/z 421
(M+1)⁺ r.t. 2.24 분

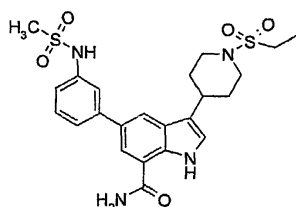
(97) 3-{3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



페닐 보론산 대신에 {3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}보론산 (35.0 mg, 0.15 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 일반적인 방법 B에 따라 표제 화합물 (13.0 mg)을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₄) δ ppm 3.05 (s, 3H) 7.27 (m, 1 H) 7.41 (m, 1H) 7.68 (m, 4
H) 7.87(s, 1H) 7.98 (s, 1 H) 8.04 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) LC/MS m/z
406 (M+1)⁺ r.t. 2.04 분

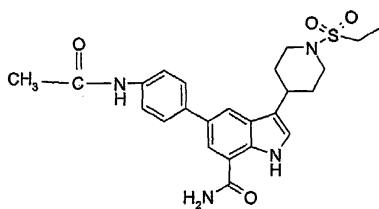
(98) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-{3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}-1H-인돌-7-카르복스아미드



디옥산/H₂O (2 mL/0.7 mL) 중 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol) 및 {3-[(메틸술포닐)아미노]페닐}보론산 (105.0 mg, 0.480 mmol)의 용액을 아르곤으로 5 분간 버블링한 후, Pd(PPh₃)₄ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 (스미스 신세사이저)에서 20 분간 160 °C로 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DMSO 1.2 mL에 용해시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고, 유기 용액을 역상 HPLC 방법 A (물/CH₃CN, 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물 8.0 mg (13%)을 수득하였다.

LC/MS: 505.2. r.t. 1.77.

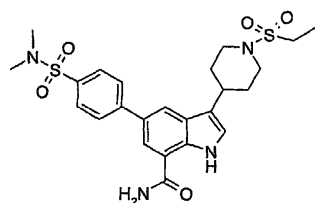
(99) 5-[4-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 98의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol) 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세트아미드 (125.0 mg, 0.480 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 반응시켜 표제 화합물 19.0 mg (34%)을 수득하였다.

LC/MS: 469.4. r.t: 1.78.

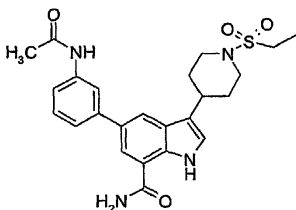
(100) 5-{4-[(디메틸아미노)술포닐]페닐}-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



반응 시간을 20 분이 아닌 60 분으로 설정한 것을 제외하고는 실시예 98의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol), N,N-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤젠술포나미드 (150.0 mg, 0.480 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 반응시켜 표제 화합물 20.0 mg (32%)을 수득하였다.

LC/MS: 519.4. r.t: 1.97.

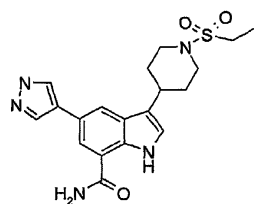
(101) 5-[3-(아세틸아미노)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 98의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol), [3-(아세틸아미노)페닐]보론산 (100.0 mg, 0.480 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 반응시켜 표제 화합물 21.0 mg (38%)을 수득하였다.

LC/MS: 469.4. r.t: 1.76.

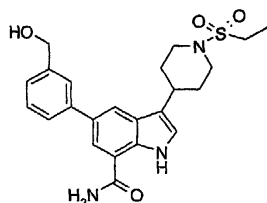
(102) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 98의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (96.0 mg, 0.480 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 반응시켜 표제 화합물 3.0 mg (6%)을 수득하였다.

LC/MS: 402.2. r.t: 1.55.

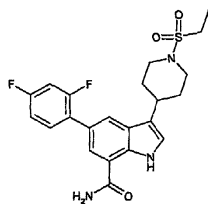
(103) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-[3-(히드록시메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 98의 일반적인 절차에 따라, 5-브로모-3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드 (실시예 90) (50.0 mg, 0.120 mmol), 탄산세슘 (150.0 mg, 0.480 mmol), [3-(히드록시메틸)페닐]보론산 (72.0 mg, 0.480 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.5 mg, 0.012 mmol)를 반응시켜 표제 화합물 32.3 mg (61%)을 수득하였다.

LC/MS: 442.4. r.t: 1.75

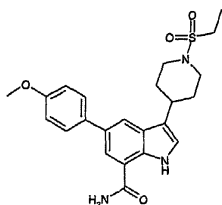
(104) 5-(2,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드 (15 mg, 0.042 mmol), 에탄술폰닐 클로라이드 (0.084 mL, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (0.126 mL, 0.02 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH_3CN /물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (6.0 mg, 32%).

LC/MS: m/z 448.2 (M+H), 2.1 분

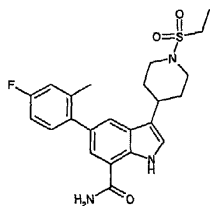
(105) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(메틸옥시)페닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-[4-(메틸옥시)페닐]-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드 (15 mg, 0.043 mmol), 에탄술폰닐 클로라이드 (0.086 mL, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.129 mL, 0.03 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH_3CN /물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (8.5 mg, 45%).

LC/MS: m/z 442.2 (M+H), 1.96 분

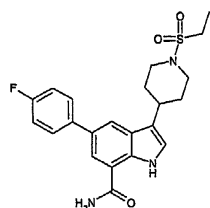
(106) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-플루오로-2-메틸페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (15 mg, 0.042 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.084 mL, 0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (0.126 mL, 0.02 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (10.9 mg, 57%).

LC/MS: m/z 444.6 (M+H), 2.06 분

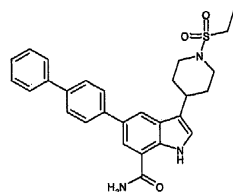
(107) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (15 mg, 0.044 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.09 mL, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.129 mL, 0.03 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (6.8 mg, 36%).

LC/MS: m/z 430.2 (M+H), 2.00 분

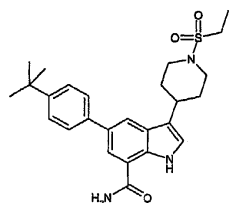
(108) 5-(4-비페닐릴)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시예 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-비페닐릴)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (15 mg, 0.038 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.07 mL, 0.076 mmol) 및 트리에틸아민 (0.114 mL, 0.015 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (8.0 mg, 43%).

LC/MS: m/z 488.0 (M+H), 2.36 분

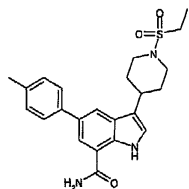
(109) 5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-[4-(1,1-디메틸에틸)페닐]-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (15 mg, 0.038 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.07 mL, 0.076 mmol) 및 트리에틸아민 (0.114 mL, 0.015 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (9.6 mg, 51%).

LC/MS: m/z 468.2 (M+H), 2.45 분

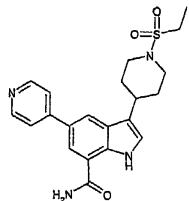
(110) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-메틸페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 73의 일반적인 절차에 따라, 5-(4-메틸페닐)-3-(4-피페리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (15 mg, 0.044 mmol), 에탄술포닐 클로라이드 (0.09 mL, 0.09 mmol) 및 트리에틸아민 (0.129 mL, 0.03 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (7.9 mg, 41%).

LC/MS: m/z 426.4 (M+H), 2.15 분

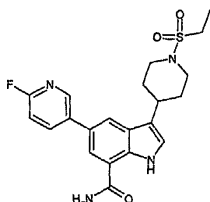
(111) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(4-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 4-피리디닐보론산 (60 mg, 0.48 mmol), 탄산칼륨 (132 mg, 0.96 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (14 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 이후, 이것을 마이크로웨이브에서 20 분간 150 °C에서 반응시켰다. 용매를 감압 하에 전부 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 × 10 mL)로 세척하였다. 합한 유기상을 건조시키고, 감압 하에 농축하고, 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (12.7 mg, 25%).

LC/MS: m/z 413.4 (M+H), 1.42 분

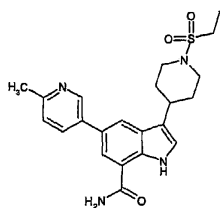
(112) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(6-플루오로-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



실시에 111의 일반적인 절차에 따라, 디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중의 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (28.6 mg, 0.07 mmol), (4-플루오로-3-피리디닐)보론산 (39.2 mg, 0.28 mmol), 탄산칼륨 (75.5 mg, 0.56 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (8 mg, 0.007 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (11.5 mg, 38%).

LC/MS: m/z 431.2 (M+H), 1.88 분

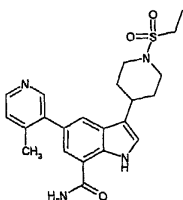
(113) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(6-메틸-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 111의 일반적인 절차에 따라, 디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중의 5-브로모-3-[1-(에탄술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드 (34 mg, 0.08 mmol), (4-메틸-3-피리디닐)보론산 (43.82 mg, 0.32 mmol), 탄산칼륨 (88.34 mg, 0.64 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (9.52 mg, 0.008 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (21.7 mg, 62%).

LC/MS: m/z 427.2 (M+H), 1.43 분

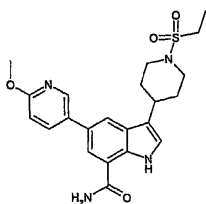
(114) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-(4-메틸-3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 111의 일반적인 절차에 따라, 디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중의 5-브로모-3-[1-(에탄술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드 (34 mg, 0.08 mmol), (6-메틸-3-피리디닐)보론산 (43.82 mg, 0.32 mmol), 탄산칼륨 (88.34 mg, 0.64 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (9.52 mg, 0.008 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (23 mg, 65%).

LC/MS: m/z 427.2 (M+H), 1.32 분

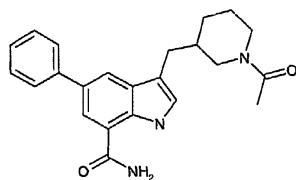
(115) 3-[1-(에틸술폰닐)-4-피페리디닐]-5-[6-(메톡시)-3-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



실시에 111의 일반적인 절차에 따라, 디옥산과 물 (1.5 mL/0.5 mL)의 혼합물 중의 5-브로모-3-[1-(에탄술폰닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드 (34 mg, 0.08 mmol), (4-메톡시-3-피리디닐)보론산 (48.94 mg, 0.32 mmol), 탄산칼륨 (88.34 mg, 0.64 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (9.52 mg, 0.008 mmol)을 반응시켜 형성한 표적 생성물을 역상 HPLC 방법 B (CH₃CN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다 (16.6 mg, 45%).

LC/MS: m/z 443.0 (M+H), 1.84 분

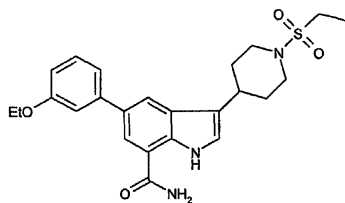
(116) 5-페닐-3-(N-아세틸-3-피페리디닐메틸)-1H-인돌-7-카르복사미드



CH₂Cl₂ (20 mL) 중 5-페닐-3-(3-(피페리디닐메틸)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (실시예 68) (50 mg, 150 μmol)의 용액에 후니히 염기 (100 μl, 574 μmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분간 교반한 후, 아세틸 클로라이드 (10.6 μl, 150 μmol)를 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 채우고, 실온으로 가온하였다. CH₂Cl₂ (2 × 10 mL)로 수성층을 추출하고, 합한 유기상을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC 방법 A (아세토니트릴/물)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.3 mg, 15%)을 수득하였다.

LC/MS: 376.2. r.t: 2.11

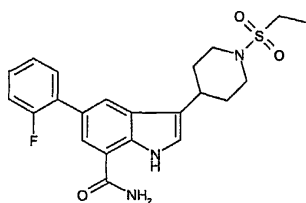
(117) 5-[3-(에틸옥시)페닐]-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



CEM 마이크로웨이브 바이알 중의 1,4-디옥산 (2.8 mL) 중 5-브로모-3-[1-(에탄술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드 (40 mg, 0.0965 mmol)의 슬러리에 H₂O (1.2 mL) 중 K₂CO₃ (40 mg, 0.289 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후, 3-에톡시페닐보론산 (65 mg, 0.386 mmol)을 첨가한 후, 클로로(디-2-노르보르닐포스포노)(2-디메틸-아미노 메틸페로센-1-일)팔라듐(II) (1 mg, 0.00165 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개로 막고, CEM 마이크로웨이브에서 10 분간 160 °C로 가열하였다. LC/MS 분석에 의해 반응 완료 여부를 결정하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 질소 스트림 하에 농축하고, 조 생성물을 DMSO 1 mL에 용해시켰다. 이 용액을 0.45 μM PTFE 막 (아크로디스크 (Acrodisc))을 통해 여과한 후에 정제용 HPLC를 통해 정제하였다. UV/MSD 검출기 및 분취기가 장착된 아길런트 (Agilent) 1100 시리즈 LC를 이용하여 샘플을 정제하였다. 조 생성물의 DMSO 용액을 조르박스 이클립스 (ZORBAX Eclipse) XDB-C18 컬럼 (21.2 × 50 mm)에 주입하고, 20 mL/분의 유속으로 10.6 분에 걸쳐 용출시켰다. 214 nm에서의 흡광도에 의해 분취를 개시하였다. 표제 화합물 7.9 mg (18%)이 회수되었다.

LC/MS ESI R_T 2.19 분 MH⁺ 456

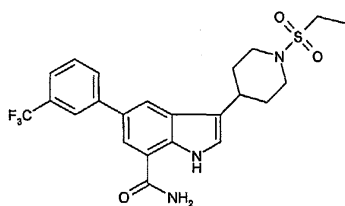
(118) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-에톡시페닐보론산 대신에 2-플루오로페닐보론산 (55 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 117의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

LC/MS ESI R_T 2.04 분 MH⁺ 430

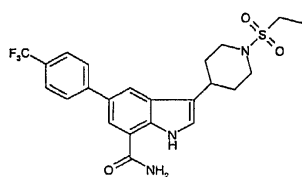
(119) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-에톡시페닐보론산 대신에 (3-트리플루오로메틸)페닐보론산 (74 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 117의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

LC/MS ESI R_T 2.27 분 MH^+ 480

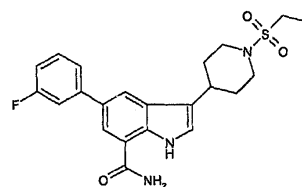
(120) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-에톡시페닐보론산 대신에 (4-트리플루오로메틸)페닐보론산 (74 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 117의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

LC/MS ESI R_T 2.28 분 MH^+ 480

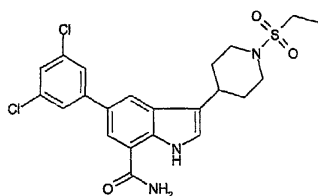
(121) 3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-5-(3-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-에톡시페닐보론산 대신에 3-플루오로페닐보론산 (55 mg, 0.386 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 117의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

LC/MS ESI R_T 2.11 분 MH^+ 430

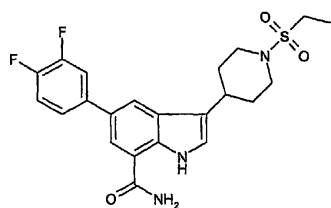
(122) 5-(3,5-디클로로페닐)-3-[1-(에틸술포닐)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



3-에톡시페닐보론산 대신에 3,5-디클로로페닐보론산 (75 mg, 0.386 mmol)을 사용하고, 조 생성물을 역상 HPLC 방법 A (CH_3CN /물, 0.1% TFA, 10/90 v/v)에 의해 정제한 것을 제외하고는 실시예 117의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

LC/MS ESI R_T 2.26 분 MH^+ 480

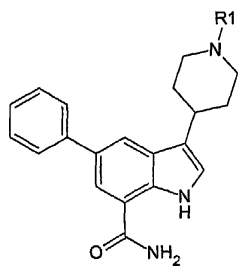
(123) 5-(3,4-디플루오로페닐)-3-[1-(에틸술폰)-4-피페리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



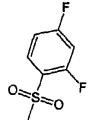
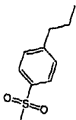
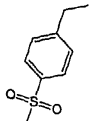
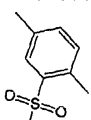
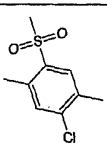
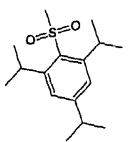
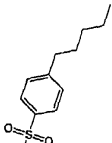
3-에톡시페닐보론산 대신에 3,4-디플루오로페닐보론산 (62 mg, 0.386 mmol)을 사용하고, 조 생성물을 역상 HPLC 방법 A (CH₃CN/물, 0.1% TFA, 10/90 v/v)에 의해 정제한 것을 제외하고는 상기 일반적인 방법에 개략된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

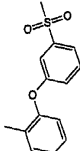
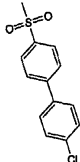
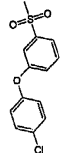
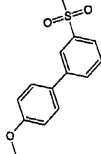
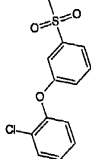
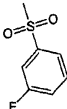
LC/MS ESI R_T 2.17 분 MH⁺ 448

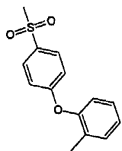
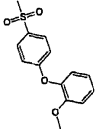
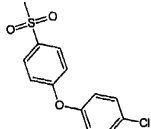
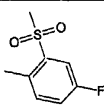
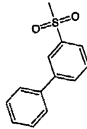
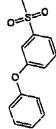
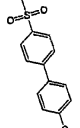
실시에 73과 동일한 절차에 따라, 실시에 124 내지 155를 합성하였다. 소정 화합물을 500 mg 아미노프로필 컬럼 (인터내셔널 소벤트 테크놀로지스) 상에서 고체상 추출을 통해 정제 (클로로포름 (2 mL) 이후에 에틸 아세테이트 (2 mL)로 용리시킴)하여 원하는 화합물을 수득하였다.

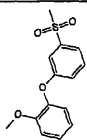
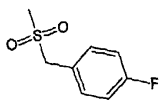
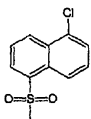
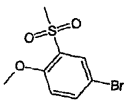
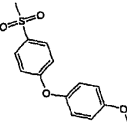
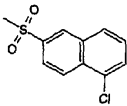
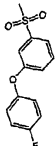


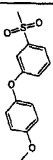
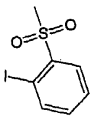
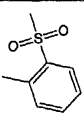
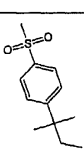
[표 1]

실시예	R	MS [M+]	Rt (분)
124		496	2.45
125		502	2.71
126		474	2.56
127		487	2.57
128		487	2.37
129		522	2.75
130		586	3.1
131		530	2.97

132		566	2.79
133		570	2.99
134		586	2.8
135		566	2.69
136		586	2.76
137		478	2.42

138		566	2.81
139		582	2.68
140		586	2.83
141		492	2.48
142		536	2.72
143		552	2.64
144		566	2.71

145		582	2.62
146		493	3.06
147		544	2.8
148		568	2.52
149		582	2.47
150		544	2.84
151		570	3.07

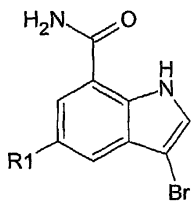
152		582	3.15
153		586	2.47
154		474	2.43
155		530	2.86

다음과 같은 일반적인 절차에 따라 실시예 156 내지 166을 합성하였다.

클로로(디-2-노르보르닐포스피노)(2'-디메틸아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II), (3 mg, 5 mol%), 및 H₂O (0.1 mL) 중 K₃PO₄ (2 당량)의 용액을 디옥산 (1 mL) 중 5-브로모-인돌카르복스아미드 (24 mg, 0.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 아틸보론산 (3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 90 °C에서 교반한 후, 10 분간 실온에서 교반하였다. 클로로포름 (1.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 감압 하에 농축하고, 조질의 잔류물을 클로로포름 (1 mL)에 용해시켰다. 중합체-결합 피리딘-히드로브로마이드-퍼브로마이드 (55 mg, 0.11 mmol, 플루카 (Fluka))를 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 여과하고, 수지를 클로로포름 (1.5 mL) 및 MeOH (1 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하고, 질량 기준의 (mass-directed) 역상 HPLC를 통해 조 생성물을 정제하여 표적 화합물을 수득하였다.

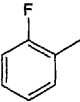
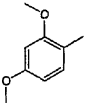
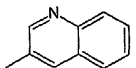
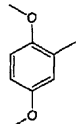
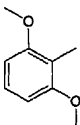
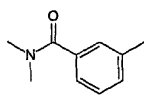
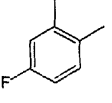
질량 기준의 HPLC 조건:

UV/MSD 검출기 및 분취기가 장착된 아길런트 1100 시리즈 LC를 이용하여 샘플을 정제하였다. 조질의 샘플을 DMSO/메탄올의 1:1 혼합물 (600 μ l)에 용해시키고, 조르박스 이클립스 XDB-C18 컬럼 (21.2 $\times$ 50 mm)에 주입하고, 약 10 분에 걸쳐 약 20 mL/분의 유속으로 용출시켰다. 230 nm에서의 흡광도 및 표적 화합물의 MH⁺에서의 MSD 촉발에 의해 분취를 개시하였다.

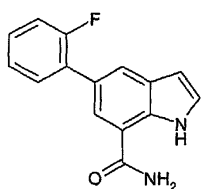


[표 2]

실시예	R	MS [M+]	Rt (분)
156		345	3.19
157		365	3.07
158		404	3.31
159		362	3.49

160		332	3.51
161		374	3.39
162		365	3.41
163		374	3.38
164		374	3.37
165		385	3.03
166		346	3.75

(167) 5-(2-플루오로페닐)-1H-인돌-7-카르복사아미드



5-브로모-1H-인돌-7-카르복사아미드 (0.050 g, 0.21 mmol), 2-플루오로페닐 보론산 (0.088 g, 0.63 mmol) 및 인산칼륨 (0.089 g, 0.42 mmol)을 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 2'-(디메틸아미노)-2-비페닐-팔라듐(II) 클로라이드 디노르보르닐 포스핀 착물 (0.006 g, 0.0107 mmol)의 용액으로 처리하였다. 물 (1.5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 17 시간 동안 85 °C에서 질소 하에 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 진공 하에 실리카 겔 상으로 예비-흡착시키고, 2 g 실리카 겔 SPE 카트리지 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구매 시스템으로 용리시킴) 상에서 정제하여 표제 화합물 (0.043 g, 81%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11.2 (v.brs, 1 H) 8.16 (br.s, 1 H) 7.90, 7.86 (2 x br.s, 2 H) 7.62 (br.t, 1 H) 7.45-7.35 (br.s + m, 3 H) 7.35-7.27 (m, 2 H) 6.55 (dd, 1 H) MS m/z 255 (M+1)⁺ r.t. 3.06 분

다음과 같은 일반적인 절차에 따라 실시예 168 내지 172를 합성하였다.

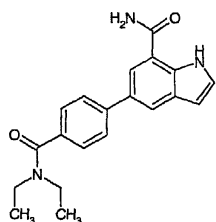
4-[7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-5-일]벤조산 또는 3-[7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-5-일]벤조산 (67 μmol, 18.7 mg)을 DMF (1 mL)에 용해시키고, HATU (1.12 당량, 75 μmol, 28.5 mg) 및 DIPEA (3 당량, 0.2 mmol, 35.5 μl)로 처리하였다. 5 분간 진탕시킨 후, 얻어진 용액을 아민 (1.1 당량, 74 μmol)으로 처리하고, 밤새 실온에서 방치하였다. 제네박

(genevac)을 이용하여 과량의 용매를 제거하고, 500 mg 아미노프로필 SPE (로딩: CHCl_3 (500 μl), 용리: CHCl_3 (1500 μl), 에틸 아세테이트 (1500 μl) 및 20% 메탄올:에틸 아세테이트 (1500 μl))를 이용하여 조 물질을 정제하였다. 에틸 아세테이트 및 메탄올:에틸 아세테이트 분획물을 합하여 농축하고, MDAP를 사용하여 추가로 정제하였다. UV/MSD 검출기 및 분취기가 장착된 아길런트 1100 시리즈 LC를 이용하여 샘플을 정제하였다. 조질의 샘플을 DMSO/메탄올의 1:1 혼합물 (600 μl)에 용해시키고, 조르박스 이클립스 XDB-C18 컬럼 (21.2 $\times$ 50 mm)에 주입하고, 약 10 분에 걸쳐 약 20 mL/분의 유속으로 용출시켰다. 230 nm에서의 흡광도 및 표적 화합물의 MH^+ 에서의 MSD 측발에 의해 분취를 개시하였다.

[표 3]

실시예	구조	MS [M+]	Rt (분)
168		350	3.24
169		322	2.98
170		350	3.21
171		322	2.96
172		322	2.94

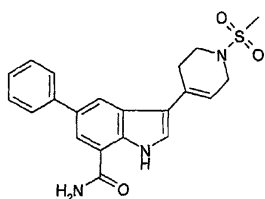
(173) 5-[4-[(디에틸아미노)카르보닐]페닐]-1H-인돌-7-카르복스아미드



4-[7-(아미노카르보닐)-1H-인돌-5-일]벤조산 (67 μmol , 18.7 mg)을 DMF (1 mL)에 용해시키고, HATU (1.12 당량, 75 μmol , 28.5 mg) 및 DIPEA (3 당량, 0.2 mmol, 35.5 μl)로 처리하였다. 5 분간 진탕시킨 후, 얻어진 용액을 아민 (1.1 당량, 74 μmol)으로 처리하고, 밤새 실온에서 방치하였다. 제네박을 이용하여 과량의 용매를 제거하고, 500 mg 아미노프로필 SPE (로딩: CHCl_3 (500 μl), 용리: CHCl_3 (1500 μl), 에틸 아세테이트 (1500 μl) 및 20% 메탄올:에틸 아세테이트 (1500 μl))를 이용하여 조 물질을 정제하였다. 분획물을 농축하고, 대부분을 특성 분석에 사용하였다.

LC/MS m/z 336 (M+1)⁺ Rt. 3.03 분

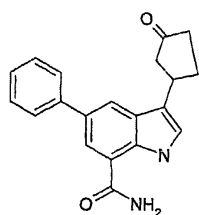
(174) 3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (47 mg, 0.0002 mol), 1-(메틸술포닐)-4-피페리딘 (35 mg, 0.0002 mol) 및 비스무트(III) 트리플레이트 (4 mg)를 아세트니트릴 (8 mL) 중에서 합하고, 생성된 혼합물을 24 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 상으로 예비-흡착시키고, 에틸 아세테이트/시클로헥산 용리 시스템을 이용한 실리카 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (7 mg)로서 수득하였다.

MS m/z 395 (M+1)⁺ Rt. 3.21분

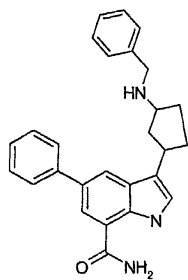
(175) 3-(3-옥소시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



무수 아세트니트릴 (20 mL) 중 5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (1.0 g, 4.2 mmol) 및 시클로펜테논 (4.24 mmol, 348 mg)의 용액에 비스무트 트리플레이트 (3 mol%, 0.127 mmol, 83 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 상으로 예비-흡착시키고, 20 g 실리카 본데루트 (Bondelut) 카트리지 상에서 정제 (디클로로메탄 이후에 시클로헥산:에틸아세테이트 (2:1)로 용리시킴)하여 표제 화합물을 백색 분말 (600 mg, 45%)로서 수득하였다.

LC/MS m/z 401, Rt. 3.2 분

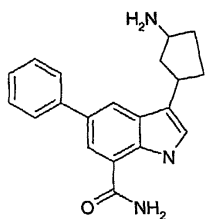
(176) 5-페닐-3-{3-[(페닐메틸)아미노]시클로펜틸}-1H-인돌-7-카르복스아미드



활성화 분자 체를 함유하는 무수 디클로로메탄 중 3-(3-옥소시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (370 mg, 1.16 mmol)의 용액을 빙초산 (1 당량, 1.16 mmol, 70 mg)으로 처리한 후에 벤질아민 (5 당량, 5.8 mmol, 622 mg)으로 처리하였다. 20 분간 실온에서 질소 하에 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5 당량, 5.8 mmol, 1.23 g)를 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. 메탄올 (2 mL), 디클로로메탄 (10 mL) 및 2 N 수산화나트륨 수용액 (10 mL)을 첨가하고, 층을 분리하고, 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 합한 유기층을 소수성 프리트를 통해 여과함으로써 건조시키고, 증발 건조시켜 얻어진 황색 오일을 20 g 실리카 본드일루트 (BondElute) 카트리지 상에서 정제 (디클로로메탄:암모니아 메탄올 (2 M) (100:1 이후에 60:1)로 용리시킴)하여 각 이성질체 (이성질체 1 (135.4 mg) 및 이성질체 2 (185 mg))를 수득하였다. 이성질체 2가 표제 화합물 (고체, 185 mg)이다.

LC/MS m/z 410, Rt. 2.7 분

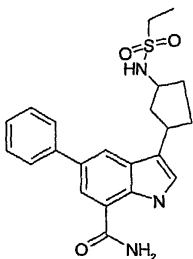
(177) 3-(3-아미노시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드



에탄올 (4 mL) 중 5-페닐-3-{3-[(페닐메틸)아미노]시클로펜틸}-1H-인돌-7-카르복스아미드 (170 mg, 0.42 mmol), 암모늄 포르메이트 (7 당량, 2.9 mmol, 183 mg) 및 탄소상 10% 팔라듐 (90 mg)을 함유하는 혼합물을 4 시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응이 완료되지 않아서, 에탄올 (2 mL) 중의 암모늄 포르메이트 (90 mg) 및 탄소상 10% 팔라듐 (50 mg)을 혼합물에 첨가하고, 15 시간 더 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 유리 섬유 여과지를 통해 여과하였다. 여액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (76 mg)로서 수득하였다.

LC/MS: m/z 320, Rt. 2.3 분

(178) 3-(3-[(에틸술포닐)아미노]시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드

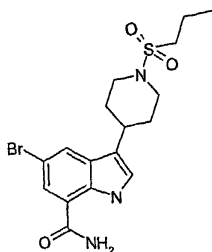


3-(3-아미노시클로펜틸)-5-페닐-1H-인돌-7-카르복스아미드 (62 mg 0.19 mmol)에 피리딘 (2 mL) 및 에탄술포닐 클로라이드 (1.2 당량, 0.23 mmol, 30 mg)를 첨가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 소수성 프리트를 이용하여 건조시키고, 증발 건조시켜 얻어진 황색 오일을 MDAP로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 오일 (10 mg)로서 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.85 (1H, br.s) 8.20 (1H, br.s) 7.99 (2H, s) 7.78(2H, m) 7.45 (2H, t) 7.38 (1H, br.s) 7.35 (1H, tt) 7.24 (1H, d), 7.14 (1H, s) 3.80 (1H,m) 3.35 (1H, m[+H₂O]) 3.00 (2H, q) 2.5-1.6 (6H, 3xm, 3xCH₂) 1.5 (3H, t)

LC/MS m/z 412, Rt. 3.12 분

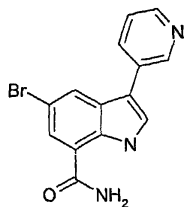
(179) 5-브로모-3-[1-(프로필술포닐)-4-피페리딘]-1H-인돌-7-카르복스아미드



피리딘 (20 mL) 중 5-브로모-3-(4-피페리딘)-1H-인돌-7-카르복스아미드 (406 mg, 1.26 mmol)의 용액에 프로판술포닐 클로라이드 (200 μ L, 2.04 mmol, 1.8 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 2 N NaOH (200 mL), 염수 (15 mL) 및 디클로로메탄 (2 $\times$ 80 mL) 및 에틸 아세테이트 (2 $\times$ 70 mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 건조시키고, 증발 건조시켜 얻어진 황색 오일을 MDAP로 정제하여 표제 화합물을 고체 (6.7 mg)로서 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.05 (1H, br. s) 8.15 (1H, br. s) 7.95 (1H, br.s) 7.83 (1H,br.s) 7.45(1H, br s) 7.18 (1H, s) 3.70 (2H, br.d) 3.05 (2H, m) 2.95 (3H, m) 2.05 (2H, br.d) 1.75 (2H, m) 1.60 (2H, dq) 1.05 (3H, t)
LC/MS m/z 426.1, Rt. 3.13 분

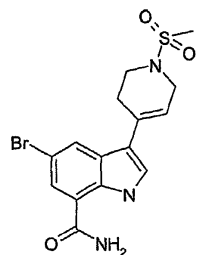
(180) 5-브로모-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-7-카르복사미드



HCl 및 아세트산 (10 mL, 10 mmol, 90 당량) 중 1,1-디메틸에틸 7-[(비스{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)카르보닐]-5-브로모-3-(3-피리디닐)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.11 mmol)의 용액을 2 시간 30 분간 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 2 N NaOH (30 mL), 에틸 아세테이트 (2 × 10 mL), 디클로로메탄 (2 × 10 mL) 및 염수 (5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 고체 (12.2 mg)로서 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.70(1H, br.s) 8.88 (1H,d) 8.48 (1H,br.d) 8.28 (1H,br.s) 8.13 (1H,s) 8.08 (1H,dt) 7.92 (1H,br.s) 7.80 (1H, s) 7.60 (1H, br.s) 7.45 (1H,dd)
LC/MS m/z 318.1, Rt. 2.44 분

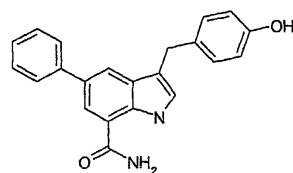
(181) 5-브로모-3-[1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐]-1H-인돌-7-카르복사미드



메탄올 (3 mL, 1.5 mmol, 6 당량) 중 5-브로모-1H-인돌-7-카르복사미드 (55 mg, 0.21 mmol), 및 나트륨 메톡사이드 중 1-(메틸술포닐)-4-피페리딘 (112 mg, 0.678 mmol, 3 당량)의 혼합물을 18 시간 동안 환류 온도에서 질소 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 2 N NaOH (40 mL), 염수 (5 mL), 디클로로메탄 (2 × 20 mL) 및 에틸 아세테이트 (2 × 15 mL) 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 건조시킨 후에 증발 건조시켰다. 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (4.69 mg)로서 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.40 (1H, br, s) 8.20 (1H, br.s) 8.15 (1H, br.s) 7.90 (1H,br.s) 7.55 (1H,br.s) 7.45 (1H,s) 6.15 (1H, t) 3.90 (2H,t) 2.92 (3H,s) 2.60 (2H,br t)
LC/MS m/z 398.1, Rt. 2.87 분

(182) 3-[(4-히드록시페닐)메틸]-5-페닐-1H-인돌-7-카르복사미드



[7-(아미노카르보닐)-5-페닐-1H-인돌-3-일]-N,N,N-트리메틸메탄아미늄 요오다이드 (54.3 mg, 0.130 mmol), 및 아세트니트릴 (3 mL) 중의 나트륨 페녹사이드 (150 mg, 0.89 mmol, 6.8 당량)의 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발 건조시키고, 5 g 실리카 본드일루트 카트리지 상에서 정제 (에틸 아세테이트로 용리시킴)한 후, MDAP로 정제하여 표제 화합물을 고체 (4.37 mg)로서 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.88 (1H, br s) 9.15 (1H, br.s) 7.98 (1H, br.s) 7.88 (1H, br.s) 7.83 (2H, dd) 7.45 (2H, t) 7.30 (1H, tt) 7.90 (3H, m) 6.65 (2H, 1/2AA'BB') 3.98 (2H, s)

LC/MS m/z 343.28, Rt. 3.33분

생물학적 데이터

IKK2 분석

제조한 인간 IKK2 (잔기 1-737)를 배칼로바이러스에서 C-말단 GST-태그가 부착된 융합 단백질로서 발현시키고, 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 분석에 의해 그의 활성을 평가하였다. 요약하면, 분석 완충액 (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM CHAPS (pH 7.4), 1 mM DTT 및 0.01% w/v BSA)에 희석시킨 IKK2 (최종 농도 5 nM)를, 다양한 농도의 화합물 또는 DMSO 비히클 (최종 농도 3%)을 함유하는 웰들에 첨가하였다. GST-IκBα 기질 (최종 농도 25 nM)/ATP (최종 농도 1 μM)를 첨가하여 총 부피 30 μl로 반응을 개시하였다. 반응물을 30 분간 실온에서 인큐베이션한 후, 15 μl의 50 mM EDTA를 첨가하여 반응을 종결시켰다. W-1024 유로폼 킬레이트 (핀란드 투르쿠에 소재한 왈락 (Wallac) OY)로 표지된 항-포스포세린-IκBα-32/36 모노클로날 항체 12C2 (미국 메사추세츠주 베벌리에 소재한 셀 시그널링 테크놀로지 (Cell Signalling Technology))와, APC-표지된 항-GST 항체 (미국 캘리포니아주 샌 레안드로에 소재한 프로자임 (Prozyme))를 함유하는 완충액 (100 mM HEPES (pH 7.4), 150 mM NaCl 및 0.1% w/v BSA) 중의 검출 시약 (15 μl)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 60 분 더 인큐베이션하였다. 팩커드 디스커버리 (Packard Discovery) 플레이트 판독기 (영국 팅버튼에 소재한 퍼킨-엘머 라이프 사이언시스 (Perkin-Elmer Life Sciences))를 이용하여 GST-IκBα의 인산화 정도를, 표준 유로폼 620 nm 신호에 대한 특이적 665 nm 에너지 전달 신호의 비율로서 측정하였다.

실시에 1 내지 182 (실시에 3, 32, 33, 35, 65, 81, 83, 154, 157, 158, 159, 161, 163 및 166는 제외함), 및 중간체 7, 24 및 30로 표시된 화합물들은 모두, 상기 분석에서 4.8을 넘는 활성을 갖는 것으로 나타났다.