	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0009291 (43) 공개일자 2014년01월22일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 209/10</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01)		(71) 출원인 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션 미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스 트 링컨 애비뉴 126
(21) 출원번호 10-2013-7019134		(72) 발명자 크레스포, 알레한드로 미국 07065-0907 뉴저지 라호웨이 피. 오. 박스 2000
(22) 출원일자(국제) 2012년01월19일 심사청구일자 없음		란, 평 미국 07065-0907 뉴저지 라호웨이 피. 오. 박스 2000
(85) 번역문제출일자 2013년07월19일		<i>(뒷면에 계속)</i>
(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/070597		(74) 대리인 심미성, 양영준, 양영환
(87) 국제공개번호 WO 2012/097744 국제공개일자 2012년07월26일		
(30) 우선권주장 61/434,543 2011년01월20일 미국(US)		

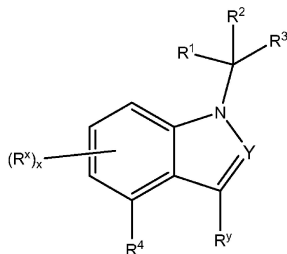
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **미네칼로코르티코이드 수용체 길항제**

(57) 요약

알도스테론-매개 질환을 치료하는데 유용한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다. 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 상기 언급된 질환의 요법 및 예방을 위한 용도, 및 상기 목적을 위한 제약을 제조하기 위한 용도, 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 또한 개시한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

말, 루드라지트

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

오가와, 앤쏘니

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

셴, 홍

미국 08550 뉴저지 웨스트 원저 글레이시어 디알. 3

신클레어, 피터 제이.

미국 18902 펜실베이니아 도일스타운 리지탑 알디. 4638

선, 종지양

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

분데, 엘렌 케이. 반데

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

우, 지카이

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

리우, 쿤

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

데비타, 로버트 제이.

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

셴, 동-밍

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

슈, 민

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

탄, 존 쿼양

미국 07065-0907 뉴저지 라흐웨이 피. 오. 박스 2000

퀴, 창게

중국 200233 상하이 주후이 디스트릭트 킨조우 알디. 780 아파트먼트 1312

왕, 유구양

미국 08831 뉴저지 몬로 톨 오크스 드라이브 17

베레스시스, 리차드

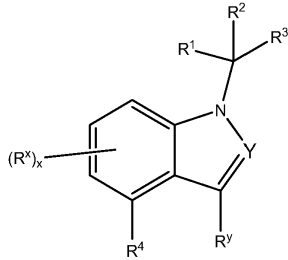
중국 200040 상하이 시멘 넘버2 로드 199 빌딩 1 아파트먼트 넘버2504

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Y는 N 또는 CR^y이고;

각각의 R^y는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 H, 할로, OR, C₁-C₆ 알킬, (CR₂)₀₋₁CN, C(O)OR¹¹, C₃-C₁₀ 시클로알킬, NR⁶COR, NR⁶SO₂R⁸, 또는 NH₂이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 할로, OR 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R은 독립적으로 H, CF₃, C₁-C₆ 알킬 또는 아틸이고, 상기 알킬 및 아틸은 할로, 아틸 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R¹은

- 1) 5-원 헤테로아틸 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아틸 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R⁵로 임의로 치환됨),
- 2) C₁-C₆ 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C₁-C₆ 알킬, OR, NR₂, CF₃, SR, OS(O)₂R⁸, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),
- 3) -(CR₂^a)_nC(O)OR¹¹,
- 4) -(CR₂^a)_nC(O)NRR⁷,
- 5) -CN;
- 6) (CR₂^a)₀₋₄C(O)R^c,
- 7) C₃-C₁₀ 시클로알킬-R⁵, 또는
- 8) -(CR₂^a)_nOC(O)R^c이고;

R²는

- 1) H,
- 2) C₁-C₆ 알킬,

3) $-(CR_2^b)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,

4) $-(CR_2^a)_m-C(O)OR^{11}$,

5) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알케닐,

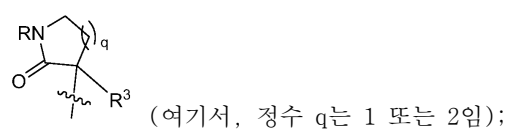
6) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알키닐,

7) $-(CR_2^b)_m$ -아릴, 또는

8) $-(CR_2^b)_m$ -헤테로아릴이고;

여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

임의로, R^1 및 R^2 는 연결되어 하기 도시된 바와 같은 시클릭 고리를 형성할 수 있고:



R^3 은 아릴이고, 여기서 상기 아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

R^4 는

1) H,

2) $-NR^6S(O)_2R^8$,

3) C_1-C_6 알킬,

4) C_3-C_6 시클로알킬,

5) $-N(O)_2$,

6) $-(CH_2)_{0-1}-CN$,

7) 할로,

8) $-C(O)OR^{11}$,

9) $-NH_2$,

10) $-OR$,

11) $-(CR_2^a)_t-SO_2R^{10}$,

12) $-NR^6C(O)R^{10}$,

13) $-NR^6C(O)OR^{10}$,

14) $-NR_2^6$,

15) 아릴,

16) 헤테로시클릴, 또는

17) 헤테로아릴이고;

여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C₁-C₆ 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R⁵는 독립적으로 H, OR, CN, 아릴, 헤테로아릴, C(O)OR¹¹, C(O)NRR⁷, C₁-C₆ 알킬, CF₃, 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF₃으로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R⁶은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C(O)OR¹¹, 또는 S(O)₂R⁸이고;

각각의 R⁷은 독립적으로

1) H,

2) 할로, OR, CN, CF₃, 아릴 및 C₃-C₁₀ 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),

3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF₃, 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬,

4) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,

5) -(CR^a₂)_nC(O)R^c, 또는

6) -(CR^a₂)_nC(O)NR²이고;

각각의 R⁸은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, NRR⁷, 아릴 또는 CF₃이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH₂ 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R⁹는 독립적으로 할로, CN, CF₃, OCF₃, C₁-C₆ 알킬, OR, NH₂, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF₃, OR, C₁-C₆ 알킬 또는 NH₂ 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R¹⁰은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 또는 CF₃이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R¹¹은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R¹²는 독립적으로 할로, CN, CF₃, OCF₃, C(O)OR¹¹, C₁-C₆ 알킬, OR, NH₂, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF₃, OR, C₁-C₆ 알킬 또는 NH₂ 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^a는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, OR, 할로, 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

R^c는 C₁-C₆ 알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 알킬 및 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF₃, OR, C₁-C₆ 알킬 또는 NH₂ 치환기로 임의로 치환되고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

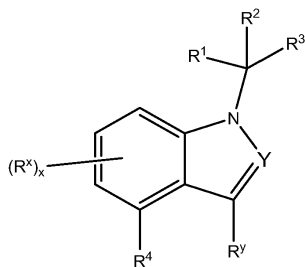
t는 0, 1, 2 또는 3이고;

x는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I로 도시된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Y는 N 또는 CR^y이고;

각각의 R^y는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 H, 할로, OR, C₁-C₆ 알킬, (CR₂)₀₋₁CN, OR, C(O)OR¹¹, C₃-C₁₀ 시클로알킬, NR⁶COR, NR⁶SO₂R⁸, 또는 NH₂이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 할로, OR 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R은 독립적으로 H, CF₃, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴이고, 상기 알킬 및 아릴은 할로, 아릴 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R¹은

1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R⁵로 임의로 치환됨),

2) C₁-C₆ 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

3) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,

4) -(CR^a₂)_nC(O)NRR⁷,

5) -(CR^a₂)₁₋₄C(O)R^c, 또는

6) -CN이고;

R²는

1) H,

2) C₁-C₆ 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

3) $-(CR_2^b)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 OR, 할로 또는 NH_2 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환됨),

4) $-(CR_2^a)_m-C(O)OR^{11}$,

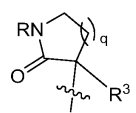
5) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알케닐,

6) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알키닐,

7) $-(CR_2^b)_m$ -아릴, 또는

8) $-(CR_2^b)_m$ -헤테로아릴이고;

임의로, R^1 및 R^2 는 연결되어 하기 도시된 바와 같은 시클릭 고리를 형성할 수 있고:



(여기서, 정수 q 는 1 또는 2임);

R^3 은 아릴이고, 여기서 상기 아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

R^4 는

1) H,

2) $-NR^6S(O)_2R^8$,

3) C_1-C_6 알킬,

4) C_3-C_6 시클로알킬,

5) $-N(O)_2$,

6) $-(CH_2)_{0-1}-CN$,

7) 할로,

8) $-C(O)OR^{11}$,

9) $-NH_2$,

10) $-OR$,

11) $-(CR_2^a)_t-SO_2R^{10}$,

12) $-NR^6C(O)R^{10}$,

13) 아릴,

14) 헤테로시클릴, 또는

15) 헤테로아릴이고;

여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^5 는 독립적으로 H, 아릴, 헤테로아릴, $C(O)NRR^7$, C_1-C_6 알킬, CF_3 , 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF_3 으로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 $S(O)_2R^8$ 이고;

각각의 R^7 은 독립적으로

- 1) H,
- 2) 할로, OR, CN, CF_3 , 아릴 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),
- 3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF_3 , 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬,
- 4) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- 5) $-(CR^a_2)_nC(O)R^c$, 또는
- 6) $-(CR^a_2)_nC(O)NR_2$ 이고;

각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴 또는 CF_3 이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^9 는 독립적으로 할로, CN, OCF_3 , C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 또는 CF_3 이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

R^c 는 헤테로시클릴이고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

t는 0 또는 1이고;

x는 0, 1, 2 또는 3이다.

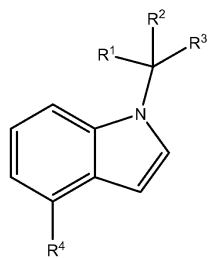
청구항 3

제2항에 있어서, R^y 가 H인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 II로 도시된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

R^2 는

1) H,

2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨), 또는

3) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 OR, 할로 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환됨)이고;

R^3 은 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

R^4 는

1) $-NR^6S(O)_2R^8$,

2) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$, 또는

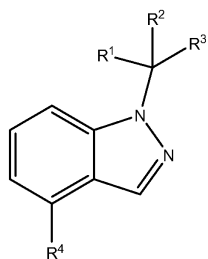
3) $-NR^6C(O)R^{10}$ 이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 할로 또는 OR이다.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 III으로 도시된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R^2 는

1) H,

2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨), 또는

3) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 OR, 할로 또는 NH_2 치환기로 임의로

치환됨)이고;

R^3 은 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

R^4 는

1) $-NR^6S(O)_2R^8$,

2) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$, 또는

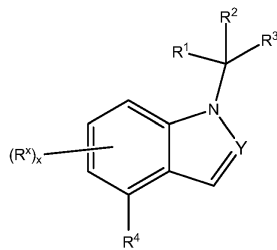
3) $-NR^6C(O)R^{10}$ 이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 할로 또는 OR이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV로 도시된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



상기 식에서,

Y는 N 또는 CR^y 이고;

각각의 R^y 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;

각각의 R^x 는 독립적으로 H, 할로, OR, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OR 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R은 독립적으로 H, CF_3 , C_1-C_6 알킬 또는 아릴이고, 상기 알킬 및 아릴은 할로, 아릴 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^1 은

1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),

2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

3) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,

4) $(CR^a_2)_{0-4}C(O)R^c$,

5) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 , 또는

6) $-(CR_2^a)_nOC(O)R^c$ 이고;

R^2 는

- 1) C_1-C_6 알킬,
- 2) $-(CR_2^b)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,
- 3) $-(CR_2^a)_m-C(O)OR^{11}$,
- 4) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알케닐, 또는
- 5) $-(CR_2^b)_m-C_2-C_6$ 알키닐이고,

여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐 및 알키닐은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^3 은 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

R^4 는

- 1) $-NR^6S(O)_2R^8$,
- 2) C_1-C_6 알킬,
- 3) 할로,
- 4) $-C(O)OR^{11}$,
- 5) $-NH_2$,
- 6) $-OR$, 또는
- 7) $-(CR_2^a)_t-SO_2R^{10}$ 이고,

여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^5 는 독립적으로 H, OR, CN, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NRR^7$, C_1-C_6 알킬, CF_3 , 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF_3 으로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $C(O)OR^{11}$, 또는 $S(O)_2R^8$ 이고;

각각의 R^7 은 독립적으로

- 1) H,
- 2) 할로, OR, CN, CF_3 , 아릴 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),
- 3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF_3 , 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬,
- 4) $-(CR_2^a)_nC(O)OR^{11}$,
- 5) $-(CR_2^a)_nC(O)R^c$, 또는

6) $-(CR_2^a)_n C(O)NR_2$ 이고;

각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, NRR^7 또는 CF_3 이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^9 은 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 알킬, OR, 또는 NH_2 이고, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 또는 CF_3 이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^{12} 은 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , $C(O)OR^{11}$, C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 이고, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 H, OR, 할로, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

R^c 는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 알킬 및 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

t는 0, 1 또는 2이고;

x는 0 또는 1이다.

청구항 7

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

IUPAC 명칭
메틸 (4-클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2,4-디클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (3-브로모페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (4-메톡시페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 1-[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(6-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(7-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 [7-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일](2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트
메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
tert-부틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-{[(트리플루오로메틸)술포닐]아미노}-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 {4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(페닐)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (2,4-디클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (4-브로모페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
(R)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
(S)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트

tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트.
tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}펜트-4-에노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-3-페닐프로파노에이트
디메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄디오에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-메톡시-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(2-메톡시에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-N-벤질-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-(1-메틸에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-N-tert-부틸-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드.
2-(4-클로로페닐)-N-에틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드

(R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(2-시아노에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2-페닐에틸)부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-(시아노메틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
메틸 N-[2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노일]글리시네이트
2-(4-클로로페닐)-3-시아노-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
N-벤질-2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판아미드
2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
(R)-메틸 N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[(4-클로로페닐)(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드

(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-(트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-[5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(3,5-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-2-시아노-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(4-페닐-1,3-옥사졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
메틸 2-(3'-메톡시비페닐-3-일)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 (2'-클로로비페닐-3-일){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 {4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[2'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트

메틸 {4-[(메틸술폨닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트
N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폨아미드
N-{1-[(2S)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폨아미드
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폨닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폨아미드
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(1-히드록시-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(2-히드록시-2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폨닐우레아;
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3,3-디메틸-술폨닐우레아;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폨아미드;
N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폨아미드;

1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술포닐우레아;
N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술포나미드;
N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술포나미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드
N-(1-(3-(2,4-디클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(6-플루오로-1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술포닐우레아;
3-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-1,1-디메틸-술포닐우레아;
N-(3-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-7-일)메탄술포나미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
N-(1-(1-시아노-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;
(E)-N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드;

(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-5-시아노헥스-4-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔이트릴;
(E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔이트릴;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-N-(메틸술포닐)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-페닐펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-4,5-디히드로푸란-2-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(2-클로로에틸)-2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(시아노메틸)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술폰닐)에틸)-1H-인돌-1-일)부타노에이트;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 2-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트;
5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술폰에이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-(메틸티오)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트;
메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥사노에이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥스-2-에노에이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-옥소헥탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-아미노-2-(4-클로로페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

청구항 8

제7항에 있어서,

(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드;

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)인돌린-4-일)메탄술폰아미드;
 N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아;
 메틸 {4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(페닐)아세테이트;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-히드록시-2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-시아노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-시아노-3-페닐펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서,

(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)인돌린-4-일)메탄술폰아미드;

N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일메탄술폰아미드};

N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 제1항의 화합물 이외에 하나 이상의 제약 활성제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 알도스테론-매개 장애의 치료가 필요한 인간 환자에서의 알도스테론-매개 장애의 치료 방법.

청구항 13

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환, 심부전, 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 원발성 고알도스테론혈증 또는 관련 상태의 치료가 필요한 인간 환자에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 14

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대사 증후군의 치료가 필요한 포유동물에서의 대사 증후군의 치료 방법.

청구항 15

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 큰 증후군, 원발성 및 속발성 고알도스테론혈증, 증가된 나트륨 저류, 증가된 마그네슘 및 칼륨 배설 (이뇨), 증가된 수분 저류, 고혈압 (고립성 수축기 및 복합성 수축기/확장기), 부정맥, 심근 섬유증, 심근경색, 바터 증후군, 및 과도한 카테콜아민 수준과 연관된 장애를 포함하는 것으로부터 선택된 생리학적 또는 병리학적 질환의 치료가 필요한 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 상기 질환의 치료 방법.

청구항 16

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 신부전의 치료가 필요한 인간 환자에서의 신부전의 치료 방법.

청구항 17

심혈관 질환, 심부전, 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 원발성 고알도스테론혈증, 대사 증후군, 신부전, 큰 증후군, 원발성 및 속발성 고알도스테론혈증, 증가된 나트륨 저류, 증가된 마그네슘 및 칼륨 배설 (이뇨), 증가된 수분 저류, 고혈압 (고립성 수축기 및 복합성 수축기/확장기), 부정맥, 심근 섬유증, 심근경색, 바터 증후군, 및 과도한 카테콜아민 수준과 연관된 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 또는 예방에 유용한 의약의 제조를 위한 제1항의 화합물의 용도.

명세서

배경기술

[0001]

미네랄코르티코이드 수용체 (MR)는, 알도스테론에 의해 활성화되고, 전해질 항상성 및 심혈관 질환에 관련된 다수의 유전자의 발현을 조절하는 핵 호르몬 수용체이다. 증가된 순환 알도스테론은 나트륨이뇨에 대한 그의 영향을 통해 혈압을 증가시키며, 뇌, 심장 및 혈관계에 잠재적으로 추가의 영향을 미친다. 또한 고알도스테론

혈증은 신장 및 심혈관 질환을 초래하는 많은 병리생리학적 과정과 연결되어 있다. 고알도스테론혈증이 통상적으로 알도스테론-생성 선종에 의해 야기되는 반면에, 저항성 고혈압 환자는 빈번하게는, 혈청 칼륨의 증가 또는 나머지 AT1R 활성의 결과로서 "알도스테론 브레이크스루(Aldosterone Breakthrough)"로 종종 명명되는 증가된 알도스테론 수준을 앓는다. 고알도스테론혈증 및 알도스테론 브레이크스루는 전형적으로 증가된 MR 활성을 초래하며, MR 길항제는 항고혈압제로서 및 또한 심부전 및 원발성 고알도스테론혈증의 치료에서 효과적이라는 것이 나타나 있다.

[0002] 또한, 내장 조직, 예컨대 신장 및 소화관에서, MR은 알도스테론에 반응하여 나트륨 저류, 칼륨 배설 및 수분 균형을 조절한다. 뇌에서의 MR 발현은 또한 뉴런 흥분성의 제어에서, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 음성 피드백 조절에서, 및 행동 수행의 인지적 측면에서 역할을 하는 것으로 보인다 (Castren et al., J. of Neuroendocrinology, 3, 461-66 (1993)).

[0003] 에플레레논 및 스피로노락톤은 심혈관 질환, 특히 고혈압 및 심부전을 치료하는데 효과적인 것으로 나타난 두 MR 길항제이다 (RALES Investigators (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, N. Engl. J. Med., 1999, 341(10):709-717; Pitt B, et al., EPHEUS investigator (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, N. Engl. J. Med., 348(14):1309-1321; Funder JW., (2010) Eplerenone in chronic renal disease: the EVALUATE trial, Hypertens. Res., 33(6):539-40.) 또한, 다수의 연구는, 스피로노락톤 또는 에플레레논을 사용한 치료가 경중-중등도, 비만성, 수축성, PHA 및 저항성 고혈압 환자에서 수축기 혈압을 현저하게 낮추는 것을 보여주었다 (Calhoun DA, et al., (2008) Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension, J. Am. Soc. Hypertens., 2008 Nov-Dec;2(6):462-8; Huang BS, et al., (2010) Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., (2):H422-30; The RALES Investigators. (1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure, (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), Am. J. Cardiol., 1996;78:902-907; Pitt B, et al., EPHEUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS), Circulation, 2008 Oct 14;118(16):1643-50; Bombardier AS et al., (2009), Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage, Clin. Nephrol., 72(6):449-56; Williams JS, Hypertension: spironolactone and resistant hypertension, Nat. Rev. Endocrinol., 2010 May;6(5):248-50; Nishizaka MK, et al., The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. Curr Hypertens Rep. 2005 Oct;7(5):343-7. Review; Gaddam K, et al., (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study, Hypertension, 55(5):1137-42; Zannad F, et al., (2010) Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), Eur. J. Heart Fail., 12(6):617-22).

[0004] 전임상 모델에서의 증거는 또한 MR 길항제가 대사 증후군 및 아테롬성동맥경화증을 치료하는데 효과적일 것임을 제안한다 (Takai, S. et al., (2005) Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. Hypertension. 46(5):1135-9; Tirosh, A. et al., GK. (2010) Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2010 Aug;12(4):252-7).

[0005] 또한, 공개된 PCT 출원 WO 2002/17895는 알도스테론 길항제가 정신병, 인지 장애 (예컨대 기억 장애), 기분 장애 (예컨대, 우울증 및 양극성 장애), 불안 장애 및 인격 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 인지 기능장애를 앓는 대상체의 치료에 유용함을 개시하고 있다.

[0006] 알도스테론 수준의 증가 또는 미네랄로코르티코이드 수용체의 과다 자극은, 큰 증후군, 원발성 및 속발성 고알도스테론혈증, 증가된 나트륨 저류, 증가된 마그네슘 및 칼륨 배설 (이뇨), 증가된 수분 저류, 고혈압 (고립성 수축기 및 복합성 수축기/이완기), 부정맥, 심근 섬유증, 심근경색, 바터 증후군, 및 과도한 카테콜아민 수준과 연관된 장애를 비롯한 여러 생리학적 장애 또는 병리학적 질환 상태와 연관된다. (Hadley, M.E., ENDOCRINOLOGY, 2nd Ed., pp. 366-81, (1988); 및 Brilla et al., Journal of Molecular and Cellular

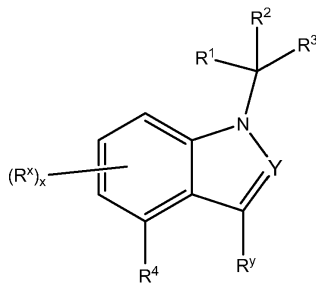
Cardiology, 25 (5), pp. 563-75 (1993)). MR 길항제로서 작용하는 화합물 및/또는 제약 조성물은 임의의 상기 상태의 치료에서 가치가 있을 것이다.

[0007] 고혈압 및 심부전의 치료에서의 상당한 치료적 진전에도 불구하고, 처치의 현재 표준은 차선적인 것이며 추가의 치료적/약학적 개입에 대한 명백한 미충족 의료 수요가 존재한다. 본 발명은 고혈압, 심부전, 다른 심혈관 장애 및 다른 알도스테론 장애의 치료 또는 예방을 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공함으로써 이들 필요에 대해 다룬다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 질환의 요법 및 예방을 위한, 예를 들어 심혈관 질환을 비롯한 알도스테론-매개 장애를 치료하기 위한 가치있는 제약 활성 화합물인, 미네랄코르티코이드 수용체 (MR) 길항제 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0009] <화학식 I>



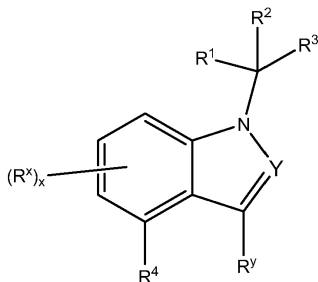
[0010]

[0011] 본 발명은 또한 상기 언급된 질환을 치료 및 예방하는 방법 및 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 제제를 위한 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0013] <화학식 I>



[0014]

[0015] 상기 식에서,

[0016] Y는 N 또는 CR^y이고;

[0017] 각각의 R^y는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;

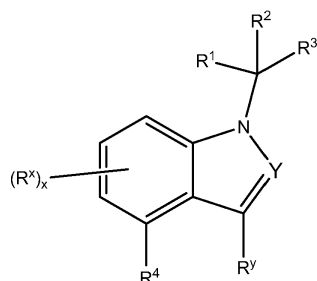
[0018] 각각의 R^x는 독립적으로 H, 할로, OR, C₁-C₆ 알킬, (CR₂)₀₋₁CN, C(O)OR¹¹, C₃-C₁₀ 시클로알킬, NR⁶COR, NR⁶SO₂R⁸, 또는 NH₂이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 할로, OR 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0019] 각각의 R은 독립적으로 H, CF₃, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴이고, 상기 알킬 및 아릴은 할로, 아릴 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

- [0020] R^1 은
- [0021] 1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),
- [0022] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),
- [0023] 3) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- [0024] 4) $-(CR^a_2)_nC(O)NRR^7$,
- [0025] 5) $-CN$;
- [0026] 6) $(CR^a_2)_{0-4}C(O)R^c$,
- [0027] 7) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 , 또는
- [0028] 8) $-(CR^a_2)_nOC(O)R^c$ 이고;
- [0029] R^2 는
- [0030] 1) H,
- [0031] 2) C_1-C_6 알킬,
- [0032] 3) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,
- [0033] 4) $-(CR^a_2)_m-C(O)OR^{11}$,
- [0034] 5) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알케닐,
- [0035] 6) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알키닐,
- [0036] 7) $-(CR^b_2)_m$ -아릴, 또는
- [0037] 8) $-(CR^b_2)_m$ -헤테로아릴이고;
- [0038] 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;
- [0039] 임의로, R^1 및 R^2 는 연결되어 하기 도시된 바와 같은 시클릭 고리를 형성할 수 있고:
- The diagram shows a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a carbonyl group (C=O). A wavy line is attached to the carbon atom adjacent to the carbonyl, and a substituent R³ is attached to the nitrogen atom. A subscript 'q' is shown in parentheses next to the wavy line, indicating a repeating unit or a range of values.
- [0040] (여기서, 정수 q는 1 또는 2임);
- [0041] R^3 은 아릴이고, 여기서 상기 아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;
- [0042] R^4 는
- [0043] 1) H,

- [0044] 2) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$,
- [0045] 3) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,
- [0046] 4) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬,
- [0047] 5) $-\text{N}(\text{O})_2$,
- [0048] 6) $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-CN}$,
- [0049] 7) 할로,
- [0050] 8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0051] 9) $-\text{NH}_2$,
- [0052] 10) $-\text{OR}$,
- [0053] 11) $-(\text{CR}_2^a)_t\text{-SO}_2\text{R}^{10}$,
- [0054] 12) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- [0055] 13) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- [0056] 14) $-\text{NR}_2^6$,
- [0057] 15) 아릴,
- [0058] 16) 헤테로시클릴, 또는
- [0059] 17) 헤테로아릴이고;
- [0060] 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0061] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, OR, CN, 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{NRR}^7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, CF_3 , 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF_3 으로 임의로 치환될 수 있고;
- [0062] 각각의 R^6 은 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 이고;
- [0063] 각각의 R^7 은 독립적으로
- [0064] 1) H,
- [0065] 2) 할로, OR, CN, CF_3 , 아릴 및 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),
- [0066] 3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF_3 , 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬,
- [0067] 4) $-(\text{CR}_2^a)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0068] 5) $-(\text{CR}_2^a)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, 또는
- [0069] 6) $-(\text{CR}_2^a)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 이고;

- [0070] 각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, NRR^7 , 아릴 또는 CF_3 이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;
- [0071] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0072] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 또는 CF_3 이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0073] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0074] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , $C(O)OR^{11}$, C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0075] 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0076] 각각의 R^b 는 독립적으로 H, OR, 할로, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0077] R^c 는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 알킬 및 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;
- [0078] m은 0 또는 1이고;
- [0079] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0080] t는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0081] x는 0, 1, 2 또는 3이다.
- [0082] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0083] <화학식 I>



- [0084]
- [0085] 상기 식에서,
- [0086] Y는 N 또는 CR^y 이고;
- [0087] 각각의 R^y 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;
- [0088] 각각의 R^x 는 독립적으로 H, 할로, OR, C_1-C_6 알킬, $(CR_2)_{0-1}CN$, OR, $C(O)OR^{11}$, C_3-C_{10} 시클로알킬, NR^6COR , $NR^6SO_2R^8$, 또는 NH_2 이고, 상기 알킬 및 시클로알킬은 할로, OR 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기

로 임의로 치환되고;

[0089] 각각의 R은 독립적으로 H, CF₃, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴이고, 상기 알킬 및 아릴은 할로, 아릴 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0090] R¹은

[0091] 1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R⁵로 임의로 치환됨),

[0092] 2) C₁-C₆ 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

[0093] 3) -(CR₂^a)_nC(O)OR¹¹,

[0094] 4) -(CR₂^a)_nC(O)NRR⁷,

[0095] 5) -(CR₂^a)₁₋₄C(O)R^c, 또는

[0096] 6) -CN이고;

[0097] R²는

[0098] 1) H,

[0099] 2) C₁-C₆ 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

[0100] 3) -(CR₂^b)_m-C₃-C₆ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 OR, 할로 또는 NH₂로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환됨),

[0101] 4) -(CR₂^a)_m-C(O)OR¹¹,

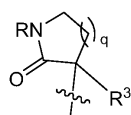
[0102] 5) -(CR₂^b)_m-C₂-C₆ 알케닐,

[0103] 6) -(CR₂^b)_m-C₂-C₆ 알키닐,

[0104] 7) -(CR₂^b)_m-아릴, 또는

[0105] 8) -(CR₂^b)_m-헤테로아릴이고;

[0106] 임의로, R¹ 및 R²는 연결되어 하기 도시된 바와 같은 시클릭 고리를 형성할 수 있고:



[0107] (여기서, 정수 q는 1 또는 2임);

[0108] R³은 아릴이고, 여기서 상기 아릴은 1 내지 3개의 R⁹로 임의로 치환되고;

[0109] R⁴는

[0110] 1) H,

[0111] 2) -NR⁶S(O)₂R⁸,

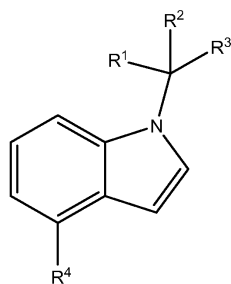
[0112] 3) C₁-C₆ 알킬,

- [0113] 4) C_3-C_6 시클로알킬,
- [0114] 5) $-N(O)_2$,
- [0115] 6) $-(CH_2)_{0-1}-CN$,
- [0116] 7) 할로,
- [0117] 8) $-C(O)OR^{11}$,
- [0118] 9) $-NH_2$,
- [0119] 10) $-OR$,
- [0120] 11) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$,
- [0121] 12) $-NR^6C(O)R^{10}$,
- [0122] 13) 아릴,
- [0123] 14) 헤테로시클릴, 또는
- [0124] 15) 헤테로아릴이고;
- [0125] 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0126] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, 아릴, 헤테로아릴, $C(O)NRR^7$, C_1-C_6 알킬, CF_3 , 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF_3 으로 임의로 치환될 수 있고;
- [0127] 각각의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 $S(O)_2R^8$ 이고;
- [0128] 각각의 R^7 은 독립적으로
- [0129] 1) H,
- [0130] 2) 할로, OR, CN, CF_3 , 아릴 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),
- [0131] 3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF_3 , 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬,
- [0132] 4) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- [0133] 5) $-(CR^a_2)_nC(O)R^c$, 또는
- [0134] 6) $-(CR^a_2)_nC(O)NR_2$ 이고;
- [0135] 각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, 아릴 또는 CF_3 이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;
- [0136] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, CN, OCF_3 , C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 , 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0137] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 또는 CF_3 이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;

- [0138] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0139] 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0140] 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 할로, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0141] R^c 는 헤테로시클릴이고;
- [0142] m은 0 또는 1이고;
- [0143] n은 0, 1 또는 2이고;
- [0144] t는 0 또는 1이고;
- [0145] x는 0, 1, 2 또는 3이다.

- [0146] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^y 는 H이고, 다른 모든 가변기는 상기 화학식 I에 정의된 바와 같다.
- [0147] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II로 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

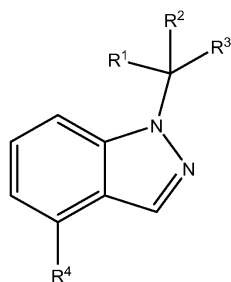
[0148] <화학식 II>



- [0149]
- [0150] 상기 식에서,
- [0151] R^2 는
- [0152] 1) H,
- [0153] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨), 또는
- [0154] 3) $-(CR_2^b)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 OR, 할로 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환됨)이고;
- [0155] R^3 는 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;
- [0156] R^4 는
- [0157] 1) $-NR^6S(O)_2R^8$,
- [0158] 2) $-(CR_2^a)_t-SO_2R^{10}$, 또는
- [0159] 3) $-NR^6C(O)R^{10}$ 이고;
- [0160] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로 또는 OR이고;
- [0161] 다른 모든 가변기는 상기 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0162] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III으로 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0163] <화학식 III>



[0164]

[0165] 상기 식에서,

[0166] R^2 는

[0167] 1) H,

[0168] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 OR, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨), 또는

[0169] 3) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬 (상기 시클로알킬은 1 내지 3개의 OR, 할로 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환됨)이고;

[0170] R^3 은 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;

[0171] R^4 는

[0172] 1) $-NR^6S(O)_2R^8$,

[0173] 2) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$, 또는

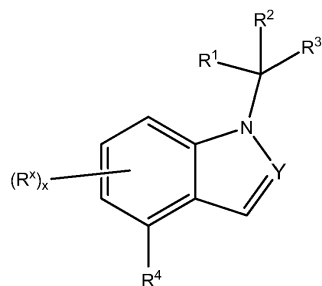
[0174] 3) $-NR^6C(O)R^{10}$ 이고;

[0175] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로 또는 OR이고;

[0176] 다른 모든 가변기는 상기 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV로 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0178] <화학식 IV>



[0179]

[0180] 상기 식에서,

[0181] Y는 N 또는 CR^y 이고;

- [0182] 각각의 R^y 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 할로 또는 OH로 임의로 치환되고;
- [0183] 각각의 R^x 는 독립적으로 H, 할로, OR, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 할로, OR 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0184] 각각의 R은 독립적으로 H, CF_3 , C_1-C_6 알킬 또는 아틸이고, 상기 알킬 및 아틸은 할로, 아틸 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0185] R^1 은
- [0186] 1) 5-원 헤테로아틸 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아틸 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),
- [0187] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),
- [0188] 3) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- [0189] 4) $(CR^a_2)_{0-4}C(O)R^c$,
- [0190] 5) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 , 또는
- [0191] 6) $-(CR^a_2)_nOC(O)R^c$ 이고;
- [0192] R^2 는
- [0193] 1) C_1-C_6 알킬,
- [0194] 2) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,
- [0195] 3) $-(CR^a_2)_m-C(O)OR^{11}$,
- [0196] 4) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알케닐, 또는
- [0197] 5) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알키닐이고,
- [0198] 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐 및 알키닐은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;
- [0199] R^3 은 페닐이고, 여기서 상기 페닐은 1 내지 3개의 R^9 로 임의로 치환되고;
- [0200] R^4 는
- [0201] 1) $-NR^6S(O)_2R^8$,
- [0202] 2) C_1-C_6 알킬,
- [0203] 3) 할로,
- [0204] 4) $-C(O)OR^{11}$,
- [0205] 5) $-NH_2$,
- [0206] 6) $-OR$, 또는

- [0207] 7) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$ 이고,
- [0208] 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0209] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, OR, CN, $C(O)OR^{11}$, $C(O)NRR^7$, C_1-C_6 알킬, CF_3 , 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 CF_3 으로 임의로 치환될 수 있고;
- [0210] 각각의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $C(O)OR^{11}$, 또는 $S(O)_2R^8$ 이고;
- [0211] 각각의 R^7 은 독립적으로
- [0212] 1) H,
- [0213] 2) 할로, OR, CN, CF_3 , 아릴 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (여기서, 상기 아릴 및 시클로알킬은 아릴로 임의로 치환됨),
- [0214] 3) 1 내지 3개의 OR, CN, CF_3 , 아릴 또는 할로 치환기로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬,
- [0215] 4) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- [0216] 5) $-(CR^a_2)_nC(O)R^c$, 또는
- [0217] 6) $-(CR^a_2)_nC(O)NR_2$ 이고;
- [0218] 각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, NRR^7 또는 CF_3 이고, 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OR 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;
- [0219] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_6 알킬, OR, 또는 NH_2 이고, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0220] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 또는 CF_3 이고, 상기 알킬은 1-3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0221] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0222] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 할로, CN, CF_3 , OCF_3 , $C(O)OR^{11}$, C_1-C_6 알킬, OR, NH_2 이고, 여기서 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환될 수 있고;
- [0223] 각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0224] 각각의 R^b 는 독립적으로 H, OR, 할로, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 상기 알킬은 1 내지 3개의 할로 치환기로 임의로 치환되고;
- [0225] R^c 는 C_1-C_6 알킬 또는 헤테로시클릴이고, 상기 알킬 및 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 할로, CN, OCF_3 , OR, C_1-C_6 알킬 또는 NH_2 치환기로 임의로 치환되고;
- [0226] m은 0 또는 1이고;
- [0227] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0228] t는 0, 1 또는 2이고;
- [0229] x는 0 또는 1이다.

[0230] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

IUPAC 명칭
메틸 (4-클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2,4-디클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (3-브로모페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (4-메톡시페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트
에틸 1-[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(6-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(7-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 [7-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일](2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트
메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
tert-부틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-[(트리플루오로메틸)술포닐]아미노)-1H-인돌-1-일)아세테이트
메틸 {4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(페닐)아세테이트
메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (2,4-디클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 (4-브로모페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
(R)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
(S)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트.

[0231]

tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}펜트-4-에노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-3-페닐프로파노에이트
디메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄디오에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-메톡시-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(2-메톡시에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-N-벤질-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-(1-메틸에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-N-tert-부틸-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드.
2-(4-클로로페닐)-N-에틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(2-시아노에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드

[0232]

2-(4-클로로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2-페닐에틸)부탄아미드
(R)-2-(4-클로로페닐)-N-(시아노메틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드
메틸 N-[2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노일]글리시네이트
2-(4-클로로페닐)-3-시아노-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
N-벤질-2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2-트리플루오로에틸)프로판아미드
2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드
(R)-메틸 N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[(4-클로로페닐)(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드

[0233]

(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
(R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(3,5-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-2-시아노-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(4-페닐-1,3-옥사졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
메틸 2-(3'-메톡시비페닐-3-일)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트
메틸 (2'-클로로비페닐-3-일){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트
메틸 {4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[2'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트
메틸 {4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트
N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-{1-[(2S)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트

[0234]

N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(2-(2,4-디클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-히드록시-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-히드록시-2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아;
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3,3-디메틸-술폰닐우레아;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아;
N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드;
N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(3-(2,4-디클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0235]

N-(6-플루오로-1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아;
3-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-1,1-디메틸-술폰닐우레아;
N-(3-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-7-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-시아노-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-5-시아노헥스-4-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴;
(E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴;
N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드;
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-N-(메틸술폰닐)메탄술폰아미드;

[0236]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-시아노-3-페닐펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-4,5-디히드로푸란-2-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(2-클로로에틸)-2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드
2-(4-클로로페닐)-N-(시아노메틸)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술폰닐)에틸)-1H-인돌-1-일)부타노에이트;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 2-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트;
5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복사미드;
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[0237]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술폰네이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-(메틸티오)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
메틸 4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트;
메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥사노에이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
(E)-메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥스-2-에노에이트;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-옥소헵탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-아미노-2-(4-클로로페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[0238]

[0239]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0240]

(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드;

[0241]

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0242]

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0243]

N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0244]

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0245]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0246]

N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)인돌린-4-일)메탄술폰아미드;

[0247]

N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드;

[0248]

N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0249]

1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아;

[0250]

메틸 {4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(페닐)아세테이트;

[0251]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0252]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0253]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0254]

N-(1-(2-히드록시-2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0255]

N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;

[0256]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0257]

N-(1-(2-히드록시-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

[0258]

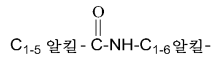
(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;

- [0259] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
- [0260] N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0261] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0262] N-(1-(1-시아노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
- [0263] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0264] N-(1-(1-시아노-3-페닐펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
- [0265] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0266] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0267] N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드
- [0268] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0269] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0270] (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드;
- [0271] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
- [0272] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0273] N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드;
- [0274] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0275] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0276] N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)인돌린-4-일)메탄술폰아미드;
- [0277] N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드;
- [0278] N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드;
- [0279] 1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아
- [0280] 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0281] 언급된 경우를 제외하고는 본원에 사용된 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "시클로알킬"은 헤테로원자를 전혀 함유하지 않는 카르보사이클을 의미한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 데카히드로나프틸 등을 포함한다. 알킬 기에 대해 통상적으로 사용되는 약어가 명세서 전반에 걸쳐 사용되며, 예를 들어 메틸은 "Me" 또는 CH₃, 또는 정의된 말단기가 없는 연장된 결합인 기호, 예를 들어 "—"를 비롯한 통상적인 약어에 의해 나타내어질 수 있고, 에틸은 "Et" 또는 CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 프로필은 "Pr" 또는 CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있고, 부틸은 "Bu" 또는 CH₂CH₂CH₂CH₃에 의해 나타내어질 수 있는 것 등이다. "C₁₋₆ 알킬" (또는 "C₁-C₆ 알킬")은, 예를 들어 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지쇄 알킬 기 (모든 이성질체 포함)를 의미한다. C₁₋₆ 알킬은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. C₁₋₄ 알킬은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 의미한다. 개수가 전혀 명시되지 않은 경우에, 1-10개의 탄소 원자는 선형 또는 분지형 알킬 기에 대해 의도된 것이다. 어구 "알킬이 1 내지 3개의 기로 치환된 C₁-C₆ 알킬"은 1개 이상의 탄소 원자에 부착된 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 치환된 부틸 기 (C₄ 알킬)는 부틸 기의 탄소 원자 중 1, 2, 3 또는 4개 상에 1, 2 또는 3개의 치환기를 가질 수 있다. 또한, 기 "CF₃"은 예를 들어 동일한 탄소 원자에 부착된 3개의 플루오린 원자를 갖는 메틸 기이다.
- [0282] "알케닐"은, 달리 나타내지 않는 한, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소 쇄를 의미하고, 이는 선

형 또는 분지형 또는 그의 조합일 수 있다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 헤테로원자를 전혀 함유하지 않는 카르보사이클을 의미한다.

- [0283] 용어 "알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 3개 이하의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재할 수 있다. 따라서, " C_2-C_6 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 라디칼을 의미한다. 알키닐 기는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 3-메틸부티닐 등을 포함한다. 알키닐 기의 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 부분은 삼중 결합을 함유할 수 있고, 치환된 알키닐 기가 지정된 경우에는 치환될 수 있다.
- [0284] "아릴"은 달리 나타내지 않는 한, 6-12개의 탄소 원자를 함유하는 모노 - 및 비시클릭 방향족 고리를 의미한다. 아릴의 예는 페닐, 나프틸, 인데닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "아릴"은 또한 아릴 기에 융합된 모노시클릭 고리를 포함한다. 예는 테트라히드로나프틸, 인다닐 등을 포함한다. 바람직한 아릴은 페닐이다.
- [0285] "헤테로아릴"은, 달리 나타내지 않는 한, 5 내지 10개의 원자를 갖고 O, S 및 N로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 방향족 고리 또는 고리계를 의미한다. 예는 피롤릴, 이소사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리디, 피리디닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 트리아지닐, 티에닐, 피리미딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴은 또한 비-방향족 또는 부분적으로 방향족인 헤테로사이클에 융합된 방향족 헤테로시클릭 기, 및 시클로알킬 고리에 융합된 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다. 헤테로아릴의 추가의 예는 디히드로푸라닐, 인다졸릴, 티에노피라졸릴, 이미다조피리다지닐, 피라졸로피라졸릴, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐 및 이미다조티아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴은 또한 하전된 형태의 이러한 기, 예를 들어 피리디늄을 포함한다.
- [0286] "헤테로시클릭"은, 달리 나타내지 않는 한, N, S 및 O로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 4-, 5- 또는 6-원 모노시클릭 포화 고리를 의미하며, 여기서 부착 지점은 탄소 또는 질소일 수 있다. "헤테로시클릭"의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 2,3-디히드로푸로(2,3-b)피리디, 벤족사지닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어는 또한, 방향족이 아닌 부분 불포화 모노시클릭 고리, 예컨대 질소를 통해 부착되어 있는 2- 또는 4-피리돈 또는 N-치환된-(1H,3H)-피리미딘-2,4-디온(N-치환된 우라실)을 포함한다. 헤테로시클릭은 또한 하전된 형태의 이러한 모이머티, 예를 들어 피페리디늄을 포함한다.
- [0287] "할로젠 (또는 할로)"은, 달리 나타내지 않는 한, 플루오린 (플루오로), 염소 (클로로), 브로민 (브로모) 및 아이오딘 (아이오도)을 포함한다. 한 실시양태에서, 할로는 플루오린 또는 염소이다.
- [0288] "옥소"는 이중 결합을 통해 분자에 연결되는 산소 원자인 관능기 " $=O$ ", 예컨대, 예를 들어 (1) " $C=O$ ", 즉 카르보닐 기; (2) " $S=O$ ", 즉 술폭시드 기; 및 (3) " $N=O$ ", 즉 N-옥시드 기, 예컨대 피리디-N-옥시드를 의미한다.
- [0289] 명백히 달리 언급되지 않는 한, 명명된 치환기에 의한 치환은 고리 (예를 들어, 아릴, 헤테로아릴 고리 또는 포화 헤테로시클릭 고리)의 임의의 원자 상에서 허용되고, 단 이러한 고리 치환은 화학적으로 허용되고 안정한 화합물을 생성한다. "안정한" 화합물은 제조 및 단리될 수 있고, 그의 구조 및 특성이, 본원에 기재된 목적을 위해 화합물을 사용하는데 (예를 들어, 대상체에게의 치료적 또는 예방적 투여) 충분한 시간 동안 본질적으로 변하지 않고 유지되거나 또는 유지될 수 있는 화합물이다.
- [0290] 구조 화학식 I의 화합물에 대한 언급은, 화학식 II 및 화학식 III 및/또는 화학식 IV를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 화학식 I의 범주 내에 포함되는 다른 총칭적 구조 화학식의 화합물을 포함한다.
- [0291] 임의의 가변기 (예를 들어, R , R^a , R^x 등)가 임의의 구성성분 또는 화학식 I에서 1회 초과로 나타나는 경우에, 각각의 출현시에 그의 정의는 매 다른 출현시에 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.
- [0292] 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 표준 명명법 하에, 지정된 축쇄의 말단 부분이 먼저 기재되고, 이어서 부착 지점을 향해 인접한 관능기가 기재된다. 예를 들어, C_{1-5} 알킬카르보닐아미노 C_{1-6} 알킬 치환기는 하기 화학식에

상응한다.



[0293]

[0294]

본 발명의 화합물을 선택할 때, 당업자는 다양한 치환기, 즉 R^a , R^b , R^1 , R^2 등이 널리 공지된 화학 구조 연결성 및 안정성의 원리에 따라 선택됨을 인지할 것이다.

[0295]

용어 "치환된"은 명명된 치환기에 의한 다중 치환도를 포함하는 것으로 간주될 것이다. 다중 치환기 모이어티가 개시되거나 청구되는 경우에, 치환된 화합물은 개시되거나 청구된 치환기 모이어티 중 1개 이상에 의해 1회 또는 복수회 독립적으로 치환될 수 있다. 독립적으로 치환되었다는 것은, (2개 이상의) 치환기가 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

[0296]

치환기 또는 가변기가 다중 정의를 가지고 있는 경우에, 치환기 또는 가변기가 지정된 정의로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로서 정의된다는 것이 이해된다.

[0297]

광학 이성질체 - 부분입체이성질체 - 기하 이성질체 - 호변이성질체 - 회전장애이성질체:

[0298]

구조 화학식 I의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로서 나타날 수 있다. 본 발명은 구조 화학식 I의 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태를 포괄하도록 의도된다.

[0299]

구조 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물로부터의 분별 결정화에 의해, 또는 광학 활성 고정상을 사용한 키랄 크로마토그래피를 통해 그의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 절대 입체화학은, 필요한 경우에, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약을 사용하여 유도화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 측정할 수 있다.

[0300]

대안적으로, 구조 화학식 I의 화합물의 임의의 입체이성질체 또는 이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 절대 배위의 시약을 사용하는 입체특이적 합성에 의해 수득할 수 있다.

[0301]

원하는 경우에, 화합물의 라세미 혼합물을 개별 거울상이성질체가 분리되도록 분리할 수 있다. 분리는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해, 예컨대 화합물의 라세미 혼합물을 거울상이성질체적으로 순수한 화합물과 커플링시켜 부분입체이성질체 혼합물을 형성하고, 이어서 표준 방법, 예컨대 분별 결정화 또는 크로마토그래피에 의해 개별 부분입체이성질체를 분리하여 수행할 수 있다. 커플링 반응은 종종 거울상이성질체적으로 순수한 산 또는 염기를 사용한 염의 형성이다. 이어서, 부분입체이성질체 유도체를 부가된 키랄 잔기의 절단에 의해 순수한 거울상이성질체로 전환시킬 수 있다. 또한, 당업계에 널리 공지되어 있는 방법인 키랄 고정상을 이용한 크로마토그래피 방법에 의해 화합물의 라세미 혼합물을 직접적으로 분리할 수 있다.

[0302]

올레핀계 이중 결합을 함유하는 본원에 기재된 화합물에 대해, 달리 명시되지 않는 한, 이들은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다.

[0303]

본원에 기재된 일부 화합물은, 1개 이상의 이중 결합 이동이 수반되는 다양한 수소 부착 지점을 갖는 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 케톤 및 그의 에놀 형태는 케토-에놀 호변이성질체이다. 개별 호변이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물이 본 발명의 화합물에 포함된다.

[0304]

구조 화학식 I의 화합물에서, 원자는 그의 천연의 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 1개 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세하게 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 구조 화학식 I의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 다양한 동위원소 형태는 경수소 (^1H) 및 중수소 (^2H , D로도 표시됨)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소를 농축시키는 것은 특정의 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특성화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 구조 화학식 I에 포함되는 동위원소-농축된 화합물은 과도한 실험 없이 당업자에게 널리 공지된 통상의 기술에 의해 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0305]

본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 화학식 I의 화합물에 존재하는 비대칭의 중심은 모두 서로 독립적으로 S 배위 또는 R 배위를 가질 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 거울상이성질체 및

부분입체이성질체, 및 2개 이상의 입체이성질체의 모든 비율의 혼합물 (예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물)을 포함한다. 따라서, 거울상이성질체는, 좌선성 및 우선성 대장체 둘 다로서의 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 라세미체 형태 및 2개의 거울상이성질체의 모든 비율의 혼합물 형태로 본 발명의 대상이다. 시스/트랜스 이성질현상의 경우에, 본 발명은 시스 형태 및 트랜스 형태 둘 다, 뿐만 아니라 모든 비율의 이들의 혼합물 형태를 포함한다. 개별 입체이성질체의 제조는, 원하는 경우에, 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 혼합물을 분리하거나, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하거나, 또는 입체선택적 합성에 의해 수행될 수 있다. 임의로, 유도체화가 입체이성질체의 분리 이전에 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 화학식 I의 화합물의 단계에서 또는 합성 동안 중간체의 단계에서 수행될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0306] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 회전장애이성질체 형태를 포함한다. 회전장애이성질체는 회전에 대한 입체적 스트레인 장벽이 충분히 높아서 이형태체의 단리를 가능하게 하는, 단일 결합에 대한 장애 회전으로 인해 생성된 입체이성질체이다. 회전장애이성질체는 축방향 키랄성을 나타낸다. 회전장애이성질체의 분리는 선택적 결정화와 같은 키랄 분할 방법에 의해 가능하다.

[0307] 염:

[0308] 본원에 사용된 바와 같이, 구조 화학식 I의 화합물에 대한 언급이 제약상 허용되는 염을 포함하고, 또한 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 대한 전구체로서 또는 다른 합성 조작에서 사용되는 경우에는 제약상 허용되지 않는 염을 또한 포함하도록 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0309] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염 형태로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 비롯한 제약상 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염기성 화합물의 염은, 일반적으로 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조되는 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭한다. 본 발명의 염기성 화합물의 대표적인 염은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아스코르베이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포르술포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레스르시네이트, 히드라민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포네이트, 메탄술포네이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 올레이트, 옥살레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술포에이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 발레레이트 등. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우에, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망가니즈, 제1망가니즈, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 비롯한 무기 염기로부터 유래된 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 제약상 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 시클릭 아민, 디시클로헥실 아민 및 염기성 이온-교환 수지의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.

[0310] 또한, 본 발명의 화합물에 존재하는 카르복실산 (-COOH) 또는 알콜 기의 경우에, 카르복실산 유도체의 제약상 허용되는 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 또는 피발로일옥시메틸, 또는 알콜의 아실 유도체, 예컨대 O-아세틸, O-피발로일, O-벤조일 및 O-아미노아실이 사용될 수 있다. 지속-방출형 또는 전구약물 체제로서 사용하기 위해 용해도 또는 가수분해 특징을 변경하기 위한, 당업계에 공지된 해당 에스테르 및 아실기가 포함된다.

[0311] 구조 화학식 I의 화합물의 용매화물 (에틸 아세테이트 용매화물, 특히 수화물을 포함하나 이에 제한되지는 않음)이 마찬가지로 본 발명에 포함된다.

[0312] 화학식 I의 화합물이 분자 내에 산성 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 언급된 염 형태 이외에 내부 염 또는 베타인 (즈비터이온)을 포함한다. 염은 화학식 I의 화합물로부터 당업자에게 공지되어 있

는 통상의 방법에 의해, 예를 들어 용매 또는 분산제 중에서의 유기 또는 무기 산 또는 유기 또는 무기 염기와 의 조합에 의해, 또는 다른 염으로부터의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 수득될 수 있다. 본 발명은 또한 생리학상 상용성이 낮아서 제약에 직접적으로 사용하기에는 적합하지 않지만, 예를 들어 화학 반응 또는 생리학상 허용되는 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함한다. 용어 "생리학상 허용되는 염(들)" 및 "제약상 허용되는 염(들)"은 동일한 의미를 갖는 것으로 의도되며, 본원에서 상호호환적으로 사용된다.

[0313] 적절한 경우에, 하기 실시양태가 구조 화학식 I, II, III 및/또는 IV에 적용될 수 있다.

[0314] 한 실시양태에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 H, 할로, OR, C_1-C_6 알킬, $(CR_2)_{0-1}CN$, NR^6COR , $NR^6SO_2R^8$ 또는 NH_2 이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 H, 할로, OR, C_1-C_6 알킬, 또는 $(CR_2)_{0-1}CN$ 이다. 추가 실시양태에서, 각각의 R^x 는 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0315] 한 실시양태에서, 각각의 R^y 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^y 는 H이다.

[0316] 한 실시양태에서, R^1 은

[0317] 1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),

[0318] 2) C_1-C_6 알킬 (알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

[0319] 3) $-(CR_2^a)_nC(O)OR^{11}$,

[0320] 4) $-(CR_2^a)_nC(O)NRR^7$,

[0321] 5) $-CN$;

[0322] 6) $(CR_2^a)_{0-4}C(O)R^c$,

[0323] 7) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 , 또는

[0324] 8) $-(CR_2^a)_nOC(O)R^c$ 이다.

[0325] 추가 실시양태에서, R^1 은

[0326] 1) 5-원 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (상기 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),

[0327] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),

[0328] 3) $-(CR_2^a)_nC(O)OR^{11}$,

[0329] 4) $(CR_2^a)_{0-4}C(O)R^c$,

[0330] 5) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 , 또는

[0331] 6) $-(CR_2^a)_nOC(O)R^c$ 이다.

- [0332] 또 다른 실시양태에서, R^1 은
- [0333] 1) 5-원 헤테로아릴 (상기 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^5 로 임의로 치환됨),
- [0334] 2) C_1-C_6 알킬 (상기 알킬은 1 내지 3개의 C_1-C_6 알킬, OR, NR_2 , CF_3 , SR, $OS(O)_2R^8$, CN 또는 할로 치환기로 임의로 치환됨),
- [0335] 3) $-(CR^a_2)_nC(O)OR^{11}$,
- [0336] 4) $(CR^a_2)_{0-4}C(O)R^c$, 또는
- [0337] 5) C_3-C_{10} 시클로알킬- R^5 이다.
- [0338] 한 실시양태에서, R^2 는
- [0339] 1) C_1-C_6 알킬,
- [0340] 2) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,
- [0341] 3) $-(CR^a_2)_m-C(O)OR^{11}$,
- [0342] 4) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알케닐,
- [0343] 5) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알키닐,
- [0344] 6) $-(CR^b_2)_m$ -아릴, 또는
- [0345] 7) $-(CR^b_2)_m$ -헤테로아릴이고;
- [0346] 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다.
- [0347] 또 다른 실시양태에서, R^2 는 1) C_1-C_6 알킬, 2) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬,
- [0348] 3) $-(CR^a_2)_m-C(O)OR^{11}$, 4) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 5) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 추가 실시양태에서, R^2 는 1) C_1-C_6 알킬, 2) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 시클로알킬, 3) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알케닐 또는 4) $-(CR^b_2)_m-C_2-C_6$ 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 R^{12} 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0349] 한 실시양태에서, R^3 은 1 내지 3개의 R^9 기로 임의로 치환된 페닐이다. 추가 실시양태에서, R^3 은 1 내지 3개의 할로, OR, CF_3 , 또는 C_1-C_6 알킬 기로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0350] 한 실시양태에서, R^4 는
- [0351] 1) $-NR^6S(O)_2R^8$,
- [0352] 2) C_1-C_6 알킬,

- [0353] 3) C_3-C_6 시클로알킬,
- [0354] 4) $-N(O)_2$,
- [0355] 5) $-(CH_2)_{0-1}-CN$,
- [0356] 6) 할로,
- [0357] 7) $-C(O)OR^{11}$,
- [0358] 8) $-NH_2$,
- [0359] 9) $-OR$,
- [0360] 10) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$,
- [0361] 11) $-NR^6C(O)R^{10}$,
- [0362] 12) $-NR^6C(O)OR^{10}$,
- [0363] 13) $-NR^6_2$ 이고,
- [0364] 여기서 상기 알킬 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0365] 또 다른 실시양태에서, R^4 는 1) $-NR^6S(O)_2R^8$, 2) C_1-C_6 알킬, 3) C_3-C_6 시클로알킬, 4) $-C(O)OR^{11}$, 5) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$, 6) $-NR^6C(O)R^{10}$, 7) $-NR^6C(O)OR^{10}$, 또는 8) $-NR^6_2$ 이고, 여기서 상기 알킬 및 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로, OR 또는 C_1-C_6 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 추가 실시양태에서, R^4 는 1) $-NR^6S(O)_2R^8$, 2) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$, 또는 3) $-NR^6_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 는 $-NR^6S(O)_2R^8$ 이다.
- [0366] 한 실시양태에서, t는 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, t는 0, 1 또는 2이다.
- [0367] 한 실시양태에서, x는 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, x는 0, 1 또는 2이다. 추가 실시양태에서, x는 0 또는 1이다.
- [0368] 본 발명은 또한, 하기에 기재되어 있고 그로 인해 본 발명의 화합물이 수득가능한 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0369] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 미네랄로코르티코이드 수용체 (MR)에 대해 경쟁적으로 길항작용을 하고, 따라서 이들은 증가된 알도스테론 수준과 연관된 장애의 요법 및 예방을 위한 유용한 작용제이다. 화학식 I의 화합물의 MR에 대한 길항작용 능력은 예를 들어 하기 기재된 활성 검정에서 조사할 수 있다.
- [0370] 주목되는 본 발명의 한 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0371] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 인간 또는 동물에서 항고혈압제로 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0372] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환, 심부전, 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 원발성 고알도스테론혈증 또는 관련 상태의 치료가 필요한 인간 환자에서의 상기 질환의 치료 방법이다.
- [0373] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대사 증후군의 치료가 필요한 포유동물에서의 대사 증후군의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0374] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 큰 증후군, 원발성 및 속발성 고알도스테론혈증, 증가된 나트륨 저류, 증가된 마그네슘 및 칼륨 배설 (이뇨), 증가된 수분 저류, 고혈압 (고립성 수축기 및 복합성 수축기/확장기), 부정맥, 심근 섬유증, 심근경색, 마터 증후군,

및 과도한 카테콜아민 수준과 연관된 장애를 포함하는 것으로부터 선택된 생리학적 또는 병리학적 질환의 치료에 필요한 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0375] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 신부전의 치료가 필요한 인간 환자에서의 신부전의 치료 방법이다.
- [0376] 주목되는 본 발명의 또 다른 측면은 본태성 고혈압, 저항성 고혈압, 수축기 고혈압, 폐동맥 고혈압 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고혈압의 치료 방법이다.
- [0377] 추가로, 본 발명의 또 다른 측면은 비만인 동물 또는 인간에서의 고혈압의 치료 방법이다.
- [0378] 추가로, 본 발명의 또 다른 측면은 당뇨병성 동물 또는 인간에서의 고혈압의 치료 방법이다.
- [0379] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 제약으로서 그 자체로, 서로의 혼합물로, 또는 제약 제제 형태로 동물에게, 바람직하게는 포유동물에게, 특히 인간에게 투여될 수 있다. 용어 "환자"에는 의학적 상태의 예방 또는 치료를 위해 본 발명의 활성제를 사용하는 동물, 바람직하게는 포유동물 및 특히 인간이 포함된다. 환자에 대한 약물 투여는 자가-투여 및 또 다른 사람에게 의한 환자에의 투여를 둘 다 포함한다. 환자는 앓고 있는 질환 또는 의학적 상태에 대한 치료를 필요로 할 수 있거나, 또는 상기 질환 또는 의학적 상태의 위험의 예방 또는 감소를 위한 예방적 치료를 원할 수 있다.
- [0380] 따라서, 본 발명의 대상은 또한 제약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 미네랄코르티코이드 수용체에 대한 길항작용을 위한 그의 용도, 특히 상기 언급된 증후군의 요법 및 예방에서의 그의 용도, 뿐만 아니라 이들 목적을 위한 의학의 제조를 위한 그의 용도이다.
- [0381] 용어 "치료상 유효한 (또는 효과적인) 양" 및 유사한 표현, 예컨대 "치료에 효과적인 양"은 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상가에 의해 정해지는, 조직, 계통, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 제약 약물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "예방상 유효한 (또는 효과적인) 양" 및 유사한 표현, 예컨대 "예방에 효과적인 양"은 조직, 계통, 동물 또는 인간에서 예방되도록 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상가에 의해 정해지는, 생물학적 또는 의학적 이벤트의 발생 위험을 예방 또는 감소시킬 제약 약물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여되도록 선택된 화합물의 효능; 투여 경로; 및 환자의 신장 및 간 기능에 따라 선택된다. 상태의 예방, 개선, 또는 진행의 저지에 필요한 치료 유효 투여량 또는 예방 유효 투여량의 결정 목적을 위한 이들 인자의 고려는 숙련된 임상가의 권한 내에 있다. 구체적인 1일 투여량은 동시에 치료 유효량 (예를 들어, 고혈압의 치료를 위함) 및 예방 유효량 (예를 들어, 심근경색의 예방을 위함) 둘 다일 수 있다는 것을 이해한다.
- [0382] 또한, 본 발명의 대상은 활성 성분으로서 유효 용량의 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 및 통상의 제약상 허용되는 담체, 즉 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 물질 및/또는 첨가제를 포함하는 제약 제제 (또는 제약 조성물)이다.
- [0383] 따라서, 본 발명의 대상은, 예를 들어 제약으로서 사용하기 위한 상기 화합물 및 그의 생리학상 또는 제약상 허용되는 염, 활성 성분으로서 유효 용량의 상기 화합물 및/또는 그의 생리학상 (또는 제약상) 허용되는 염 및 통상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 제제, 및 상기 언급된 증후군의 요법 또는 예방에서의 상기 화합물 및/또는 그의 생리학상 (또는 제약상) 허용되는 염의 용도, 뿐만 아니라 이들 목적을 위한 의학의 제조를 위한 그의 용도이다.
- [0384] 본 발명에 따른 제약은 경구로, 예를 들어 환제, 정제, 래커링된 정제, 당-코팅된 정제, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알콜성 또는 유성 용액, 시럽, 에멀전 또는 현탁액 형태로, 또는 직장으로, 예를 들어 좌제 형태로 투여될 수 있다. 투여는 또한 비경구로, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로, 예를 들어 주사 또는 주입용 용액 형태로 수행될 수 있다. 예를 들어 다른 적합한 투여 형태는, 예를 들어 연고, 팅크제, 스프레이 또는 경피 치료 시스템 형태의 경피 또는 국소 투여, 또는 비강 스프레이 또는 에어로졸 혼합물 형태의 흡입 투여, 또는 예를 들어 마이크로캡슐, 임플란트 또는 로드이다. 바람직한 투여 형태는, 예를 들어 치료할 질환 및 그의 중증도에 따라 달라진다.
- [0385] 제약 제제 중의 화학식 I의 활성 화합물 및/또는 그의 생리학상 (또는 제약상) 허용되는 염의 양은 통상적으로 용량당 0.2 내지 700 mg, 바람직하게는 1 내지 500 mg이지만, 이는 또한 제약 제제의 유형에 따라 보다 높을 수 있다. 제약 제제는 통상적으로 0.5 내지 90 중량%의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 생리학상 (또는 제약상)

허용되는 염을 포함한다. 제약 제제의 제조는 그 자체로 공지되어 있는 방식으로 수행될 수 있다. 상기 목적을 위해, 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 고체 또는 액체 제약 담체 물질 및/또는 첨가제 (또는 보조 물질)와 함께, 원하는 경우에, 치료 또는 예방 작용을 갖는 다른 제약 활성 화합물과 조합하여, 적합한 투여 형태 또는 투여량 형태에 도입시킨 다음, 인간에서의 제약 또는 수의학의 약으로서 사용할 수 있다.

[0386] 환제, 정제, 당-코팅된 정제 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해, 예를 들어 락토스, 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 또는 전분 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등을 사용하는 것이 가능하다. 연질 젤라틴 캡슐 및 좌제를 위한 담체는, 예를 들어 지방, 왁스, 반고체 및 액체 폴리올, 천연 또는 경화 오일 등이다. 용액, 예를 들어 주사용 용액, 또는 에멀전 또는 시럽의 제조에 적합한 담체는, 예를 들어 물, 생리학적 염화나트륨 용액, 알콜, 에센셜 에탄올, 글리세롤, 폴리올, 수크로스, 전화당, 글루코스, 만니톨, 식물성 오일 등이다. 화학식 I의 화합물 및 그의 생리학상 (또는 제약상) 허용되는 염을 동결건조시키고, 생성된 동결건조물을 예를 들어 주사 또는 주입용 제제를 제조하기 위해 사용하는 것이 또한 가능하다. 마이크로캡슐, 임플란트 또는 로드 적합한 담체는, 예를 들어 글리콜산과 락트산의 공중합체이다.

[0387] 활성 화합물 및 담체 외에, 제약 제제는 또한 통상의 첨가제, 예를 들어 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 습윤제, 안정화제, 유화제, 분산제, 보존제, 감미제, 착색제, 향미제, 방향화제, 증점제, 희석제, 완충 물질, 용매, 가용화제, 데포 효과 달성용 작용제, 삼투압 변경용 염, 코팅제 또는 향산화제를 함유할 수 있다.

[0388] 투여될 화학식 I의 활성 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 개별 경우에 따라 달라지며, 최적의 효과를 달성하기 위해 개별 상황에 대해 조정하는 것이 통상적이다. 따라서, 이는 치료할 장애의 성질 및 중증도, 및 또한 치료할 인간 또는 동물의 성별, 연령, 체중 및 개별적 반응성, 사용되는 화합물의 효능 및 작용 지속기간, 요법이 단기적 또는 장기적 또는 예방적인지의 여부, 또는 화학식 I의 화합물 이외에 다른 활성 화합물이 투여되는지의 여부에 따라 달라진다. 일반적으로, 대략 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg, 특히 0.3 내지 5 mg/kg (각 경우에 체중 kg당 mg)의 1일 용량이, 목적하는 결과를 얻기 위해 대략 75 kg 체중의 성인에게 투여하기에 적절하다. 1일 용량은 단일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 특히 보다 많은 양이 투여되는 경우에 여러 개, 예를 들어 2, 3 또는 4개의 개별 용량으로 분할될 수 있다. 일부 경우에, 개별 반응에 따라서는 지정된 1일 용량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0389] 화학식 I의 화합물은 미네랄로코르티코이드 수용체에 결합하고, 알도스테론 및 코르티솔의 생물학적 효과에 대해 길항작용을 한다. 상기 특성으로 인해, 인간 의약 및 수의학 의약에서 제약 활성 화합물로서 사용되는 것 이외에, 이는 또한 과학적 도구로서 또는 미네랄로코르티코이드 수용체에 대한 이러한 효과가 의도되는 생화학적 연구를 위한 보조물로서, 및 또한 진단 목적을 위해, 예를 들어 세포 샘플 또는 조직 샘플의 시험관내 진단에서 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 또한, 상기에 이미 언급된 바와 같이, 다른 제약 활성 화합물의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있다.

[0390] 하나 이상의 추가의 약리 활성제가 화학식 I의 화합물과 조합되어 투여될 수 있다. 추가 활성제 (또는 활성제들)는 화학식 I의 화합물이 아닌 제약 활성제 (또는 활성제들)를 의미하는 것으로 의도된다. 일반적으로, 항고혈압제, 항아테롬성동맥경화제, 에센셜 지질 조절 화합물, 항당뇨병제 및/또는 항비만제를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 임의의 적합한 추가의 활성제 또는 활성제들은, 화학식 I의 화합물과 임의로 조합되어 단일 투여 제제로 사용될 수 있거나 (고정 용량 약물 조합), 또는 활성제의 동시 또는 순차적 투여를 허용하는 하나 이상의 개별 투여 제제로 환자에게 투여될 수 있다 (개별 활성제의 공투여).

[0391] 상기 언급된 화합물은 다른 약리 활성 화합물과 조합으로 또한 유용하다. 본 발명의 화합물과 조합하여, 공투여 또는 고정 조합물로 사용될 수 있는 추가의 활성 화합물은 안지오텐신 전환 효소 억제제 (예를 들어, 알라세프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모베티프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 데모카프릴, 또는 트란돌라프릴), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예를 들어, 로사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 텔메사르탄), 중성 엔도펩티다제 억제제 (예를 들어, 티오르판 및 포스포라미돈), 알도스테론 길항제, 레닌 억제제 (예를 들어 디- 및 트리-펩티드의 우레아 유도체 (미국 특허 번호 5,116,835 참조), 아미노산 및 유도체 (미국 특허 5,095,119 및 5,104,869), 비-펩티드 결합에 의해 연결된 아미노산 쇠 (미국 특허 5,114,937), 디- 및 트리-펩티드 유도체 (미국 특허 5,106,835), 펩티딜 아미노 디올 (미국 특허 5,063,208 및 4,845,079) 및 펩티딜 베타-아미노아실 아미노디올 카르바메이트 (미국 특허 5,089,471); 또한, 하기 미국 특허 5,071,837; 5,064,965; 5,063,207; 5,036,054; 5,036,053; 5,034,512 및 4,894,437에 개시된 바와 같은 다양한 다른 펩티드 유사체,

및 소분자 레닌 억제제 (디올 술폰아미드 및 술폰일 (미국 특허 5,098,924), N-모르폴리노 유도체 (미국 특허 5,055,466), N-헤테로시클릭 알콜 (미국 특허 4,885,292) 및 피롤이미다졸론 (미국 특허 5,075,451); 또한, 펩스타틴 유도체 (미국 특허 4,980,283) 및 스타톤-함유 펩티드의 플루오로- 및 클로로-유도체 (미국 특허 5,066,643), 에날크레인, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, 알리스키렌 (2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-카르바모일-2-메틸프로필)-5-아미노-4-히드록시-2,7-디이소프로필-8-[4-메톡시-3-(3-메톡시프로폭시)-페닐]-옥탄아미드 헤미푸마레이트) SPP600, SPP630 및 SPP635 포함), 엔도텔린 수용체 길항제, 혈관확장제, 칼슘 채널 차단제 (예를 들어, 알로디핀, 니페디핀, 베라파르밀, 딜티아젠클, 갈로파밀, 닐루디핀, 니모디핀, 니카르핀), 칼륨 채널 활성화제 (예를 들어, 니코란딜, 피낙시딜, 크로마칼럼, 미녹시딜, 아프릴칼럼, 로프라졸람), 이노제 (예를 들어, 히드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 푸로세미드), 교감신경차단제, 베타-아드레날린 차단 약물 (예를 들어, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 또는 메토프롤롤 타르테이트), 알파 아드레날린 차단 약물 (예를 들어, 독사조신, 프라조신 또는 알파 메틸도파), 중추성 알파 아드레날린 효능제, 말초 혈관확장제 (예를 들어 히드랄라진), 지질 저하제 (예를 들어, 니아신, HMG Co-A 리덕타제 억제제), 인슐린 감작제를 포함하는 대사 변경제 및 관련 화합물 (예를 들어, 무라글리타자르, 글리피지드, 메트포르민, 로시글리타존) 또는 니트로프루시드 및 디아족시드를 포함하는, 상기-언급된 질환의 예방 또는 치료에 유익한 다른 약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0392] 화학식 I의 화합물과 조합되어 투여될 수 있는, 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여될 수 있는 다른 활성 성분의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:
- [0393] (a) 글리타존 및 비-글리타존 둘 다를 포함하는 PPAR 감마 효능제 및 부분 효능제 (예를 들어, 트로글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, MCC-555, 로시글리타존, 발라글리타존, 네토글리타존, T-131, LY-300512, LY-818, 및 W002/08188, W02004/020408 및 W02004/020409에 개시된 화합물
- [0394] (b) 비구아니드, 예컨대 메트포르민 및 펜포르민;
- [0395] (c) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제;
- [0396] (d) 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP-4) 억제제, 예컨대 시타글립틴, 삭사글립틴, 빌다글립틴 및 알로글립틴;
- [0397] (e) 인슐린 또는 인슐린 모방제;
- [0398] (f) 술폰일우레아, 예컨대 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드 및 관련 물질;
- [0399] (g) α -글루코시다제 억제제 (예컨대 아카르보스);
- [0400] (h) 환자의 지질 프로파일을 개선하는 작용제, 예컨대 (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522 및 다른 스타틴), (ii) 담즙산 격리제 (콜레스티라민, 콜레스티폴 및 가교된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 니아신 수용체 효능제, 니코티닐 알콜, 니코틴산, 또는 그의 염, (iv) PPAR α 효능제, 예컨대 페노피브린산 유도체 (젠포브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 베자피브레이트), (v) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대 에제티미브, (vi) 아실 CoA:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, 예컨대 아바시미브, (vii) CETP 억제제, 예컨대 토르세트라피브 및 (viii) 페놀계 항산화제, 예컨대 프로부콜;
- [0401] (i) PPAR α/γ 이중 효능제, 예컨대 무리글리타자르, 테사글리타자르, 파르글리타자르 및 JT-501;
- [0402] (j) PPAR δ 효능제, 예컨대 W097/28149에 개시된 것;
- [0403] (k) 항비만 화합물, 예컨대 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 페니라민, 시부트라민, 올리스타트, 뉴로펩티드 Y Y5 억제제, MC4R 효능제, 칸나비노이드 수용체 1 (CB-1) 길항제/억 효능제 (예를 들어, 리모나반트 및 타라나반트) 및 $\beta 3$ 아드레날린성 수용체 효능제;
- [0404] (l) 회장 담즙산 수송체 억제제;
- [0405] (m) 염증성 상태에 사용하기 위해 의도되는 작용제, 예컨대 아스피린, 비-스테로이드성 항염증 약물, 글루코코르티코이드, 아줄피딘 및 시클로옥시게나제-2 (Cox-2) 선택적 억제제;
- [0406] (n) 글루카곤 수용체 길항제;
- [0407] (o) GLP-1;

- [0408] (p) GIP-1;
- [0409] (q) GLP-1 유사체 및 유도체, 예컨대 엑센딘, (예를 들어, 엑세나티드 및 리라글루티드) 및
- [0410] (r) 11 β -히드록시스테로이드 데히드로게나제-1 (HSD-1) 억제제.
- [0411] 하나 이상의 추가의 활성제가 본원에 기재된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 추가의 활성제 또는 활성제들은 다른 제약 활성을 갖는 지질 변형 화합물 또는 작용제, 또는 지질-변형 효과 및 다른 제약 활성 둘 다를 갖는 작용제일 수 있다. 사용될 수 있는 추가의 활성제의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: HMG-CoA 리덕타제 억제제 (이는 그의 락톤화 또는 디히드록시 열린 산 형태의 스타틴 및 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르, 예를 들어 비제한적으로 로바스타틴 (미국 특허 번호 4,342,767 참조), 심바스타틴 (미국 특허 번호 4,444,784 참조), 디히드록시 열린-산 심바스타틴, 특히 그의 암모늄 또는 칼슘 염, 프라바스타틴, 특히 그의 나트륨 염 (미국 특허 번호 4,346,227 참조), 플루바스타틴, 특히 그의 나트륨 염 (미국 특허 번호 5,354,772 참조), 아토르바스타틴, 특히 그의 칼슘 염 (미국 특허 번호 5,273,995 참조), 피타바스타틴 (NK-104로 또한 지칭됨; PCT 국제 공보 번호 WO 97/23200 참조) 및 로수바스타틴 (또한 크레스토르(CRESTOR)[®]로 공지됨; 미국 특허 번호 5,260,440 참조)를 포함); HMG-CoA 신타제 억제제; 스쿠알렌 에폭시다제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제 (또한 스쿠알렌 신타제 억제제로 공지됨), 아실-조효소 A: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 (ACAT) 억제제, 예를 들어 ACAT-1 또는 ACAT-2의 선택적 억제제 뿐만 아니라 ACAT-1 및 -2의 이중 억제제; 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 (MTP) 억제제; 내피 리파제 억제제; 담즙산 격리제; LDL 수용체 유도제; 혈소판 응집 억제제, 예를 들어 당단백질 IIb/IIIa 피브리노겐 수용체 길항제 및 아스피린; 인간 폐옥시소 증식자 활성화 수용체 감마 (PPAR-감마) 효능제 (통상적으로 글리타존으로 지칭되는 화합물, 예를 들어 피오글리타존 및 로시글리타존을 포함하고, 티아졸리딘 디온으로 공지된 구조 부류 내에 포함된 화합물 뿐만 아니라 티아졸리딘 디온 구조 부류 이외의 PPAR-감마 효능제를 포함함); PPAR-알파 효능제, 예컨대 클로피브레이트, 페노피브레이트, 예를 들어 미세화 페노피브레이트, 및 겐피프로질; 비타민 B₆ (피리독신으로 또한 공지됨) 및 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 HCl 염; 비타민 B₁₂ (시아노코발라민으로 또한 공지됨); 폴산 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 예컨대 나트륨 염 및 메틸글루카민 염; 항산화제 비타민, 예컨대 비타민 C 및 E 및 베타 카로틴; 베타-차단제; 이뇨제 (예를 들어, 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드), 교감신경차단제, 엔도텔린 길항제; ABCA1 유전자 발현을 증진시키는 작용제; 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 억제 화합물, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 억제 화합물, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제 화합물, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드 (길항제 및 효능제 둘 다 포함); 간 X 수용체 (LXR)-알파 리간드, LXR-베타 리간드, 비스포스포네이트 화합물, 예컨대 알렌드로네이트 나트륨; 시클로옥시게나제-2 억제제, 예컨대 로페콕시브 및 셀레콕시브; 및 혈관 염증을 약화시키는 화합물.
- [0412] 화학식 I의 화합물은 하기 제공되는 반응식에 따라 합성될 수 있고, 여기서 R¹, R², 및 R⁹는 (달리 나타내지 않는 한) 상기 정의된 바와 같으며, 제공된 구체적인 예를 고려한다. 합성 반응식 및 실시예 전반에 걸쳐, 약어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미로 사용된다:
- [0413] ABCA1 = 아데노실트리포스페이트-결합 카세트-패밀리 A1
- [0414] Ac = 아세테이트, 아세틸
- [0415] AIBN은 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)이고;
- [0416] aq.는 수성이고;
- [0417] Ar은 아릴이고;
- [0418] Bn은 벤질이고;
- [0419] Boc는 tert부틸카르바모일이고;
- [0420] br은 브롬이고;
- [0421] Bu는 부틸이고;
- [0422] ^tBu는 tert-부틸이고;

- [0423] CDI는 카르보닐 디이미다졸이고;
- [0424] 셀라이트는 셀라이트(Celite)[®] 규조토이고;
- [0425] CHO는 차이니즈 햄스터 난소이고
- [0426] cpm은 분당 카운트이고;
- [0427] OC는 섭씨 온도이고;
- [0428] δ 는 화학적 이동이고;
- [0429] ^cPr은 시클로프로필이고;
- [0430] DAST는 디에틸아미노황 트리플루오라이드이고;
- [0431] DBU는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔이고;
- [0432] DCM은 디클로로메탄이고;
- [0433] d는 이중선이고;
- [0434] DEA는 디에틸 아민이고;
- [0435] DEAD는 디에틸아조디카르복실레이트이고;
- [0436] DIAD는 디이소프로필아조디카르복실레이트이고;
- [0437] DIBAL-H는 디이소부틸알루미늄 히드라이드이고;
- [0438] DIPEA는 디이소프로필에틸아민이고;
- [0439] DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고;
- [0440] DME는 1,2-디메톡시에탄이고;
- [0441] DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고;
- [0442] dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이고;
- [0443] DMSO는 디메틸 술폭시드이고;
- [0444] EA는 에틸 아세테이트이고;
- [0445] EDC는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드이고;
- [0446] EDCI는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드이고;
- [0447] EDTA는 에틸렌디아민 테트라아세트산이고;
- [0448] ES-MS는 전기분무 이온-질량 분광분석법이고;
- [0449] Et는 에틸이고;
- [0450] Et₂O는 디에틸 에테르이고;
- [0451] EtOH는 에탄올이고,
- [0452] EtOAc는 에틸 아세테이트이고;
- [0453] FBS는 태아 소 혈청이고
- [0454] FXR은 파르네소이드 X 수용체이고;
- [0455] 할로는 할로젠 (바람직하게는 플루오린 또는 염소)이고,
- [0456] HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고;
- [0457] HetAr 또는 HAR은 헤테로아릴이고;

- [0458] HMG-CoA는 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A이고;
- [0459] HMPA는 헥사메틸인산 트리아미드이고;
- [0460] ^1H NMR은 양성자 핵 자기 공명이고;
- [0461] HOAt는 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸이고;
- [0462] HOBt는 1-히드록시벤조트리아졸이고;
- [0463] HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고;
- [0464] Hz는 헤르츠이고;
- [0465] i는 이소이고;
- [0466] ^iPr 은 이소프로필이고;
- [0467] IP는 주어진 용량-반응 적정 곡선에 대한 변곡점이고;
- [0468] J는 핵간 커플링 상수이고;
- [0469] kg은 킬로그램이고;
- [0470] LiHMDS는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드이고;
- [0471] LG는 이탈기이고;
- [0472] LTB_4 는 류코트리엔 B_4 이고;
- [0473] LXR은 간 X 수용체이고;
- [0474] m은 다중선이고;
- [0475] M은 몰농도이고;
- [0476] Me는 메틸이고;
- [0477] μg 은 마이크로그램이고;
- [0478] MeCN은 아세토니트릴이고;
- [0479] MeOH는 메탄올이고;
- [0480] MHz는 메가헤르츠이고;
- [0481] mm은 밀리미터이고;
- [0482] μL 는 마이크로리터이고;
- [0483] mM은 밀리몰농도이고;
- [0484] μM 은 마이크로몰농도이고;
- [0485] mmol은 밀리몰이고;
- [0486] Ms는 메탄술폰닐이고;
- [0487] MS는 질량 스펙트럼이고, ES-MS에 의해 획득된 질량 스펙트럼은 본원에서 "ES"에 의해 표시될 수 있고;
- [0488] MsCl은 메탄술폰닐 클로라이드이고;
- [0489] m/z는 질량 대 전하 비이고;
- [0490] n은 노르말이고;
- [0491] NBS는 N-브로모숙신이미드이고;
- [0492] nm은 나노미터이고;

- [0493] NMM은 N-메틸모르폴린이고;
- [0494] NMO는 N-메틸모르폴린-N-옥시드이고;
- [0495] NMP는 N-메틸피롤리딘-2-온이고;
- [0496] nPr은 n-프로필이고;
- [0497] p는 오중선이고;
- [0498] p는 파라이고;
- [0499] Pd/C는 팔라듐 탄소이고;
- [0500] PE는 석유 에테르이고;
- [0501] PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고;
- [0502] Ph는 페닐이고;
- [0503] Phen.H₂O는 1,10-페난트롤린 1수화물이고;
- [0504] Phth는 프탈이미도일이고;
- [0505] PPAR α는 퍼옥시솜 증식자 활성화 수용체 알파이고;
- [0506] Pr은 프로필이고;
- [0507] iPr은 이소프로필이고;
- [0508] Pre-HPLC는 정제용 고성능 액체 크로마토그래피이고;
- [0509] Pt/C는 백금 탄소이고;
- [0510] PtO₂는 산화백금(IV)이고;
- [0511] PyBOP는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트이고;
- [0512] q는 사중선이고;
- [0513] rt 또는 RT는 실온이고;
- [0514] s는 단일선이고; sec는 2급이고;
- [0515] (s)는 고체이고;
- [0516] SEC는 크기 배제 크로마토그래피이고;
- [0517] SEM은 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸이고;
- [0518] SFC는 초임계-유체 크로마토그래피이고;
- [0519] t는 삼중선이고;
- [0520] t-Bu는 t-부틸이고;
- [0521] ^tBuOH는 tert-부탄올이고;
- [0522] tert는 3급이고;
- [0523] Tf는 트리플루오로메탄술포닐이고;
- [0524] TEA는 트리에틸 아민이고;
- [0525] TFA는 트리플루오로아세트산이고;
- [0526] TFAA는 트리플루오로아세트산 무수물이고;
- [0527] THF는 테트라히드로푸란이고;

[0528] TLC는 박층 크로마토그래피이고;

[0529] TMS는 트리메틸실릴이고;

[0530] Ts는 토실이고;

[0531] U는 유닛이고;

[0532] UV는 자외선이고;

[0533] x g은 배수 중력이고;

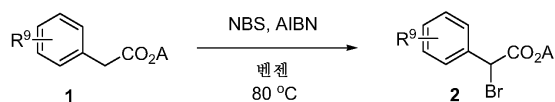
[0534] % wt/wt는 주어진 고체 시약의 중량%이다.

[0535] 반응식

[0536] 반응식 A 내지 N은 화학식 I의 화합물의 합성에 사용된 방법을 예시한다. 모든 약어는 달리 나타내지 않는 한 상기 정의된 바와 같다. 반응식에서, 모든 치환기는 달리 나타내지 않는 한 화학식 I에서 상기 정의된 바와 같다.

[0537] 반응식 A는 유형 2의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 1의 페닐아세트산 유도체를 적합한 개시제, 예컨대 AIBN의 존재 하에 브로민 공급원, 예컨대 N-브로모숙신이미드 등으로 처리하여 유형 2의 α -브로모페닐아세테이트를 수득한다. 반응은 불활성 용매, 예컨대 사염화탄소 또는 벤젠 중에서, 70 °C 내지 용매의 비등 온도의 승온에서 수행한다.

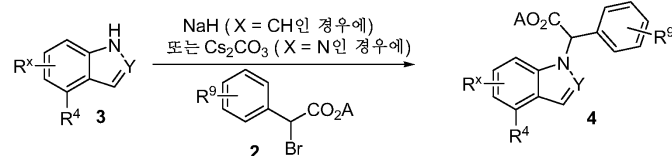
[0538] 반응식 A



[0539] A = Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu

[0540] 반응식 B는 유형 4의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 3의 치환된 인돌 또는 인다졸을 적합한 염기로, 예컨대, 예를 들어 치환된 인돌을 포함하는 경우에 수소화나트륨으로, 또는 예를 들어 치환된 인다졸을 포함하는 경우에 탄산세슘으로 처리한 후, 친전자체, 예컨대 유형 2의 α -브로모페닐아세테이트와 반응시켜 유형 4의 화합물을 수득한다. 반응을 극성 비양성자성 용매, 예컨대 DMF 또는 DMSO에서, 0 °C 내지 실온의 온도에서 수행한다. 생성물은 유형 4의 화합물이며, 이는 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물 (I)로 만들 수 있다.

[0541] 반응식 B

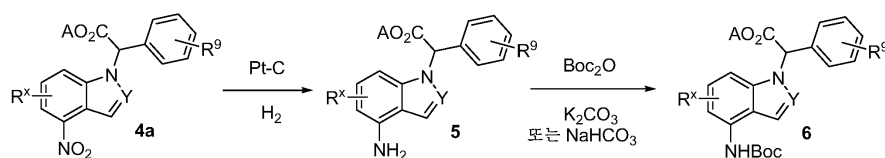


A = Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu

[0542]

[0543] 반응식 C는 유형 4a의 화합물을 처리하는 것에 의해 유형 6의 화합물을 제조하기 위한 방법을 예시하며, 여기서 $R^4 = NO_2$ 이다. 이 방법에서, 화합물 4a를 적합한 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 등에서 수소 분위기 (풍선 압력) 하에, 적합한 촉매, 예컨대 Pt/C로 처리하여 (화합물 4a가 추가의 반응성 관능기, 예컨대 할로젠 치환기를 함유하지 않는 경우에 Pd/C를 이용할 수 있음) 유형 5의 아미노인돌을 수득한다. 대안으로, 니트로 기를 양성자성 용매, 예컨대 에탄올 등에서 50 °C 내지 용매의 비등 온도의 승온에서 강산, 예컨대 진한 HCl 또는 황산의 존재 하에 유형 4a의 화합물을 염화주석(II)으로 처리함으로써 환원시킬 수 있다. 유형 5의 생성물을 염기성 조건, 예컨대 쇼텐-바우먼(Schotten-Baumen) 조건으로 공지된 반응 조건 하에 디-tert-부틸 디카르보네이트로 처리할 수 있다. 생성물은 유형 6의 화합물이며, 이는 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물 (I)로 만들 수 있다.

[0544] 반응식 C

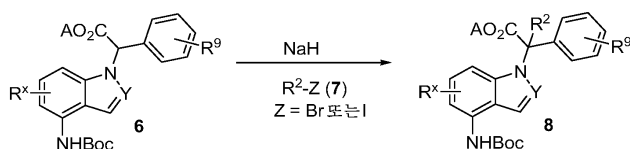


A = Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu

[0545]

[0546] 반응식 D는 유형 8의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 6의 기재를 적합한 염기, 예컨대 수소화나트륨으로 처리한 후, 상응하는 음이온과 유형 7의 친전자체의 반응을 수행하여 목적 생성물을 수득한다. 대부분의 조건은 친전자체 (7)의 첨가 전에, 염기를 함유하는 혼합물로의 6의 용액의 느린 첨가를 포함한다. 반응을 극성 비양성자성 용매, 예컨대 DMF 등에서, -20 °C 내지 0 °C 온도에서 수행하고, 반응의 생성물은 유형 8의 화합물이며, 이는 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물 (I)로 만들 수 있다.

[0547] 반응식 D

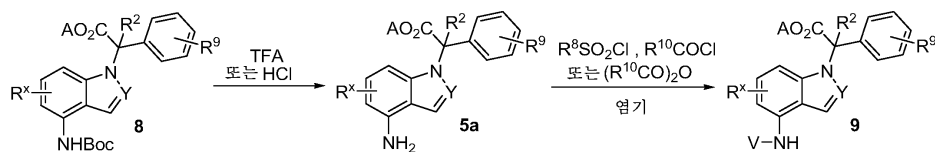


A = Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu

[0548]

[0549] 반응식 E는 유형 9의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 8의 화합물을 우선 강한 산성 조건, 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 진한 HCl 하에 처리하여 유형 5a의 아미노인돌 또는 아미노인다졸을 수득하고, 이를 적합한 염기, 예컨대 4-메틸모르폴린 또는 디이소프로필에틸아민 등의 존재 하에, 적합한 친전자체 공급원, 예컨대 술폰일 클로라이드 또는 아실 할라이드 또는 아실 무수물과 후속적으로 반응시킨다. 반응의 생성물은 유형 9의 화합물이며, 이는 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물 (I)로 만들 수 있다.

[0550] 반응식 E



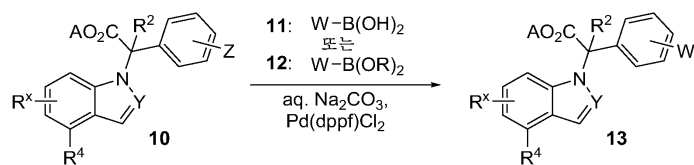
A = Me, Et, ⁱPr 또는 ^tBu

V = -COR¹⁰ 또는 -SO₂R⁸, 본 발명 (I)에서 R⁴에 대해 정의된 바와 같음

[0551]

[0552] 반응식 F는 통상적으로 스즈키 반응으로 지칭되는 유기전이 금속 촉매되는 교차-커플링 반응을 통한 구조 화합물 12의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 10의 아릴- 또는 헤테로아릴-화합물은, 적합한 팔라듐 촉매, 예컨대 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 또는 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) 등, 및 염기, 예컨대 수성 탄산나트륨 또는 수성 삼염기 인산나트륨 등의 존재 하에 보론산 (11) 또는 보로네이트 (12) 커플링 파트너와 반응한다 (Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422). 반응을 불활성 유기 용매, 예컨대 톨루엔-EtOH 혼합물 또는 디옥산에서 rt 초과 온도에서 3-24 시간 동안 수행한다. 스즈키 반응에서의 최근의 진보는 이러한 유형의 변형이 많은 경우에 rt에서 수행되는 것을 가능하게 하였다 (예를 들어, 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028] 및 그에 인용된 참고문헌 참조). 반응의 생성물은 유형 13의 화합물이고, 이를 사용하여 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 다른 화합물 (I)을 제공할 수 있다.

[0553] 반응식 F

A = Me, Et, i Pr 또는 t Bu

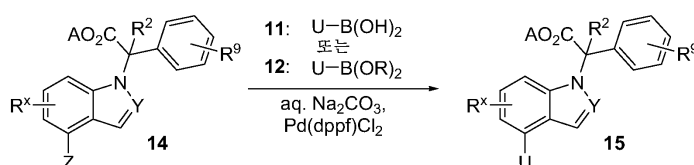
Z = 적절한 이탈기, 예컨대 OTf, Br 또는 I

W = 화학식 I에서 R⁸에 대해 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기, 또는 화학식 I에서 R⁸에 대해 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기로 전환될 수 있는 기

[0554]

[0555] 반응식 G는 반응식 F에서 이전에 기재된 것과 유사한 방법에 따른 구조 화학식 15의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 추가의 관능기를 함유하는 유형 14의 도입으로부터 유래된 유형 15의 화합물을 사용하여 본 발명의 다른 화합물 (I)을 제공할 수 있다.

[0556] 반응식 G

A = Me, Et, i Pr 또는 t Bu

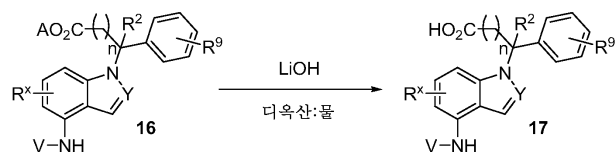
Z = 적절한 이탈기, 예컨대 OTf, Br 또는 I

U = 화학식 I에서 R⁴에 대해 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기, 또는 화학식 I에서 R⁴에 대해 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 기로 전환될 수 있는 기

[0557]

[0558] 반응식 H는 구조 화학식 17의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 16의 화합물을 유기 합성 숙련자에게 공지된 다양한 방법을 사용하여 유형 17의 카르복실산으로 가수분해할 수 있다. 구조 화학식 17의 생성물 카르복실산을 유기 합성에 공지된 다양한 방법에 사용하여 본 발명의 화합물 (I)을 수득할 수 있다.

[0559] 반응식 H



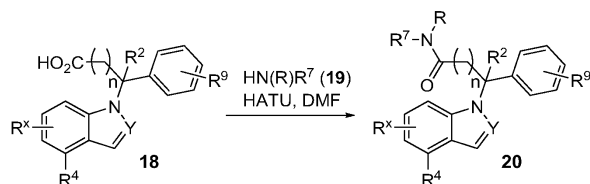
n = 0, 1, 또는 2

Y = Me, Et, i Pr 또는 t BuV = $-COR^{10}$ 또는 $-SO_2R^8$, 화학식 I에서 R⁴에 대해 정의된 바와 같음

[0560]

[0561] 반응식 I는 구조 화학식 20의 화합물의 합성 방법을 예시한다. 대부분의 일반적 경우에서, 유형 18의 화합물을 유형 19의 아민으로 처리하여 유형 20의 아마이드를 제공한다. 반응식 I에 예시된 아마이드 결합 커플링 반응은 적절한 불활성 용매, 예컨대 DMF, DCM 등으로 수행하고, 아마이드 커플링 반응에 적합한 다양한 시약, 예컨대 HATU, EDC 또는 PyBOP로 수행할 수 있다. 반응식 I에 나타난 아마이드 결합 커플링 반응을 위한 조건은 유기 합성 숙련자에게 공지되어 있다. 이러한 변형은 염기성 시약, 예컨대 triethylamine, DIPEA 또는 NMM의 사용, 또는 첨가제, 예컨대 HOAt 또는 HOBt의 첨가를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 대안으로, 19를 18의 활성화된 에스테르 또는 산 클로라이드 유도체로 처리할 수 있으며, 이는 또한 20을 제공한다. 반응식 I에 나타난 아마이드 결합 커플링은 통상적으로 0°C 내지 실온의 온도에서, 때때로 승온에서 수행하고, 커플링 반응은 1 내지 24시간 동안 수행한다. 반응의 생성물은 유형 20의 화합물이며, 이를 사용하여 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 다른 화합물 (I)을 제공할 수 있다.

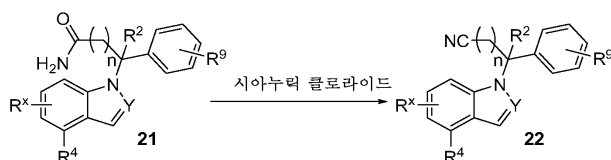
[0562] 반응식 I



[0563]

[0564] 반응식 J는 유형 22의 화합물의 합성을 위한 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 21의 1급 아미드를 탈수 시약, 예컨대 시아누릭 클로라이드 등으로 처리하여 유형 22의 니트릴을 생성한다. 반응은 불활성 용매, 예컨대 DCM 또는 DMF에서 0 °C 내지 실온에서 수행한다. 반응의 생성물은 유형 22의 화합물이며, 이를 사용하여 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 다른 화합물 (I)을 제공할 수 있다.

[0565] 반응식 J

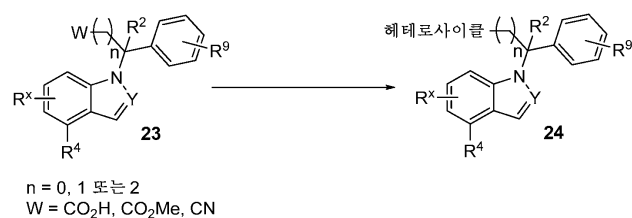


[0566]

[0567] 반응식 K는 가장 일반화된 방식으로 유형 23의 화합물을 유기 합성에서 공지된 방법을 사용하여 구조 화학식 24의 다양한 헤테로시클릭 유도체로 만들 수 있는 방법을 예시한다. 이러한 변형의 구체적인 예는 실시예 섹션에 나타나 있다.

[0568] 이러한 변형은 1) 문헌 [Joule, J.A; Mills, K and Smith, G.F. Heterocyclic Chemistry, Chapman & Hall, 1995, 3rd Edn.], 및 그에 인용된 참고문헌; 2) [Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (Eds), Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1984, 8v], 및 그에 인용된 참고문헌; 및 3) [Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, 2nd Edn., 1996, 11v], 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다. (문헌 [Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4-6 Pergamon Press, New York, 1984], 및 그의 참고문헌).

[0569] 반응식 K



[0570]

[0571] 반응식 L은 유형 26의 화합물의 합성을 위한 방법을 예시한다. 이 방법에서, 유형 25의 에스테르를 에테랄 용매, 예컨대 THF 또는 디에틸 에테르에서, 0 °C 내지 실온에서, 강한 환원제, 예컨대 수소화붕소리튬 또는 수소화알루미늄리튬 등으로 처리한다. 반응의 생성물은 유형 26의 알콜이며, 이를 사용하여 후속 반응식에 기재된 바와 같이 본 발명의 다른 화합물 (I)을 제공할 수 있다.

– 60 –

- [0586] 4) 용매의 증발은 감압 (4.5-30 mmHg) 하에 50℃ 이하의 조 온도로 회전 증발기를 사용하여 수행하였다;
- [0587] 5) 반응 과정에 이어서 박층 크로마토그래피 (TLC) 및/또는 탠덤 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 이어서 전자 분무 질량 분광분석법 (MS) (본원에서 LCMS로 칭함)을 수행하였고, 임의의 반응 시간은 단지 예시를 위해 제공하였다;
- [0588] 6) 모든 최종 화합물의 구조는 하기 기법: MS 또는 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR) 분광측정법 중 하나 이상으로 확인하였고, 순도는 하기 기술: TLC 또는 HPLC 중 하나 이상으로 보장되었다;
- [0589] 7) ^1H NMR 스펙트럼은 배리안 유니티(Varian Unity) 또는 배리안 이노바(Varian Inova) 기기 상에서 400, 500 또는 600 MHz에서 지정된 용매를 사용하여 기록하였고; 열거된 경우에, NMR 데이터는 잔류 용매 피크에 관하여 백만분율 (ppm)로 주어지는 주된 진단 양성자에 대한 델타 값 (다중도 및 수소의 개수)의 형태이고; 신호 형상에 대해 사용되는 통상의 약어는 다음과 같다: s. 단일선; d. 이중선 (뚜렷함); t. 삼중선 (뚜렷함); m. 다중선; br. 넓음; 등;
- [0590] 8) MS 데이터는 휴렛-팩커드(Hewlett-Packard) (애질런트(Agilent) 1100) HPLC 기기에 접속된 워터스 마이크로 매스(Waters Micromass) 유닛 상에서, 매스링스/오픈링스(MassLynx/OpenLynx) 소프트웨어 상에서 작동시켜 기록하였고; 전기분무 이온화를 양이온 (ES+) 또는 음이온 (ES-) 검출; 및 다이오드 어레이 검출과 함께 사용하였다.
- [0591] 9) 정제용 역상 HPLC에 의한 화합물의 정제는 YMC-팩 프로(YMC-Pack Pro) C18 칼럼 (150 x 20 mm i.d.)을 사용하는 길슨(Gilson) 시스템 상에서 20 mL/min에서 물/아세트오니트릴 (0.1% TFA) 구배 (전형적으로 5% 아세트오니트릴 → 95% 아세트오니트릴)로 용리시켜 수행하거나, 또는 선파이어(Sunfire) 정제용 C18 OBD 5 μM 칼럼 (100 x 30 mm i.d.)을 사용하는 시마즈(Shimadzu) 시스템 상에서 50 mL/min에서 물/아세트오니트릴 (0.1% TFA) 구배로 용리시켜 수행하였다;
- [0592] 10) 정제용 박층 크로마토그래피 (PTLC)에 의한 화합물의 정제는 아날테크(Analtech); 또는 이. 머크(E. Merck)로부터 상업적으로 입수가 가능한 실리카 겔로 코팅된 20 x 20cm 유리 플레이트 상에서 수행하였다.
- [0593] 11) 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 키젤겔(Kieselgel) 60, 0.063-0.200 mm (SiO_2)를 사용하는 유리 실리카 겔 칼럼 상에서, 또는 바이오타지 호리즌(Biotage Horizon) 및 바이오타지 SP-1 시스템을 사용하는 바이오타지 SiO_2 카트리지 시스템 상에서; 또는 콤비플래쉬Rf(CombiFlashRf) 시스템을 사용하는 텔레다인 이스코(Teledyne Isco) SiO_2 카트리지 상에서 수행하였다;
- [0594] 12) 화학적 기호는 그의 통상의 의미를 가지며, 하기 약어를 또한 사용하였다: h (시간), min (분), v (부피), w (중량), b.p. (비점), m.p. (융점), L (리터), mL (밀리리터), g (그램), mg (밀리그램), mol (몰), mmol (밀리몰), eq 또는 equiv (당량), IC50 (최대 가능 억제체의 50%를 일으키는 몰 농도), EC50 (최대 가능 효능의 50%를 일으키는 몰 농도), μM (마이크로몰농도), nM (나노몰농도).
- [0595] 중간체
- [0596] 본 발명의 화합물의 합성에 사용되는 중간체를 하기 절차를 사용하여 제조하였다. 하기 반응식과 연관된 표에서, 질량 스펙트럼 데이터를 갖는 화합물은 합성으로 제조하였다.
- [0597] 실시예 i-1a



[0598]

[0599] 단계 A: 메틸 브로모(2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트 (i-1a)의 제조

[0600]

메틸 2-클로로-4-플루오로페닐아세테이트 (3.15 g, 15.6 mmol), N-브로모숙신이미드 (2.77 g, 15.6 mmol) 및 AIBN (255 mg, 1.56 mmol)을 벤젠 (50.0 mL) 중에 현탁시키고, N_2 스트림을 통해 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 부분적으로 농축시키고, 에테르와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하였다. 유기부를 건조

(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 오일을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 i-1a를 수득하였다.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, 1H, *J* = 6.0, 8.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 2.6, 8.3 Hz), 7.08 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

반응식 i-1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 i-1에 나타낸 하기 추가의 화합물을 제조할 수 있었다:

표 i-1

화합물 i-1	A	화합물 i-1	A
a		f	
b		g	
c		h	
d		i	
e			

표 i-1. 화합물에 대한 ¹H NMR 및 모 이온 *m/z* (MH)⁺ 데이터.

i-1a에 대해: 메틸 브로모(2,4-디클로로페닐)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 5.86 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

i-1b에 대해: 메틸 브로모(4-플루오로페닐)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

i-1c에 대해: 메틸 브로모(4-클로로페닐)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

i-1d에 대해: 메틸 브로모(4-메톡시페닐)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 5.40 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

i-1e에 대해: 메틸 브로모(4-브로모페닐)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 5.33 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

i-1f에 대해: 메틸 브로모(3,5-디플루오로페닐)아세테이트:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (m, 2H),

6.84 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

i-1g에 대해: 메틸 브로모(3,5-디클로로페닐)아세테이트:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (m,

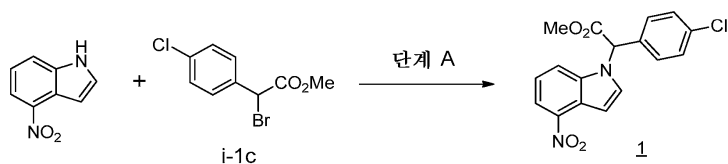
1H), 7.20 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

i-1i에 대해: 메틸 브로모(3-브로모페닐)아세테이트:

m/z (ES) 307 (MH) $^+$.

하기 실시예에서의 표에서, 질량 스펙트럼 데이터를 갖는 화합물은 합성으로 제조하였다.

실시예 1



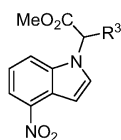
단계 A: 메틸 (4-클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (1)의 제조

DMF (20 mL) 중 4-니트로인돌 (6.89 g, 42.5 mmol)의 용액을 0 °C에서 DMF (100 mL) 중 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% wt/wt 분산액 1.70 g, 42.5 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 10 분 후, DMF (20 mL) 중 i-1c (11.2 g, 42.5 mmol)의 용액을 천천히 적가하고, 생성된 혼합물을 0 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 오일을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그 래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 1을 수득하였다.

m/z (ES) 345 (MH) $^+$; IP = C 등급.

실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 1 및 1A에 나타낸 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

표 1



화합물 #	R ³	화합물 #	R ³
2	2-클로로-4-플루오로페닐	4	3-브로모페닐
3	2,4-디클로로페닐	5	4-메톡시페닐

표 1. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH) $^+$ 및 1차 검정 IP 데이터

2: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 363 (MH) $^+$; IP = B 등급.

[0634] 3: 메틸 (2,4-디클로로페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.20 (dd, 1H, *J* = 4.6, 7.9 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). IP = B 등급.

[0635]

[0636] 4: 메틸 (3-브로모페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.29 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). IP = C 등급.

[0637]

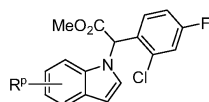
[0638] 5: 메틸 (4-메톡시페닐)(4-니트로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.18 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.26 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). IP = C 등급.

[0639]

[0640] 표 1A



1A

화합물 #	RP	화합물 #	RP
6	H	12	5-Cl
7	4-CN	13	5-F
8	4-CO ₂ Et	14	6-Cl
9	4-Cl	15	7-F
10	4-F	16	7-OBn
11	5-CN		

[0641]

[0642] 표 1A. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터

[0643]

[0644] 6: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 318 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0645]

[0646] 7: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 343 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0647]

[0648] 8: 에틸 1-[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸]-1H-인돌-4-카르복실레이트:

m/z (ES) 390 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0649]

[0650] 9: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 352 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0651]

[0652] 10: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(4-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 336 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0653] 11: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-시아노-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 343 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0654]

[0655] 12: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 352 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0656]

[0657] 13: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(5-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 336 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0658]

[0659] 14: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(6-클로로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 352 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0660]

[0661] 15: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐)(7-플루오로-1H-인돌-1-일)아세테이트:

m/z (ES) 336 (MH)⁺; IP = C 등급.

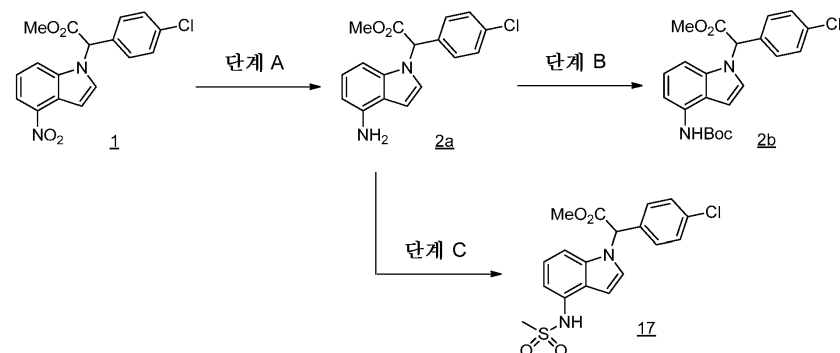
[0662]

[0663] 16: 메틸 [7-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일](2-클로로-4-플루오로페닐)아세테이트:

m/z (ES) 424 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0664]

[0665] 실시예 2



[0666]

[0667] 단계 A: 메틸 (4-아미노-1H-인돌-1-일)(4-클로로페닐)아세테이트 (2a)의 제조

[0668] 에틸 아세테이트 (240 mL) 중 1 (8.28 g, 24.0 mmol)의 용액을 탈기하고, 여기에 탄소 상 백금 (10% wt/wt 혼합물 1.41 g, 0.721 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 수소 분위기 (풍선) 하에 교반하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트®의 짧은 칼럼을 통해 EtOAc로 용리시키면서 여과하였다. 합한 유기부를 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 2a를 수득하였다.

[0669] m/z (ES) 315 (MH)⁺.

[0670] 단계 B: 메틸 {4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(4-클로로페닐)아세테이트 (2b)의 제조

[0671] 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.24 g, 24.0 mmol)를 디옥산 (60 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (15 mL) 중 2a (7.56 g, 24.0 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여기에, 반응물을 진공 하에 부분적으로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화암모늄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 오일을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 2b를 수득하였다.

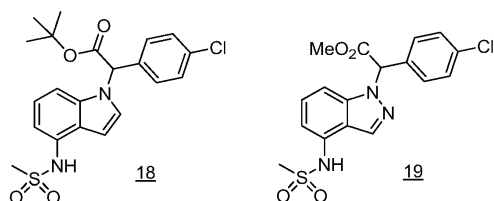
[0672] m/z (ES) 437 (MNa)⁺.

[0673] 단계 C: 메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트 (17)의 제조

[0674] 메탄술포닐 클로라이드 (159 μ L, 2.04 mmol)를 실온에서 DCM (3 mL) 중 2b (320 mg, 1.02 mmol) 및 트리에틸아민 (213 μ L, 1.53 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로(YMC Pack Pro) C18 고정상 (용리액으로서 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제하고, 이어서 정제된 분획의 동결건조로 표제 화합물 17을 수득하였다.

[0675] m/z (ES) 393 (MH)⁺ IP = C 등급.

[0676] 실시예 2에서 상기 기재된 것과 유사한 과정에 따라, 하기 화합물을 제조하였다:



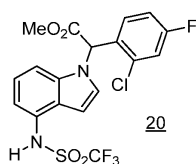
[0677]

[0678] 18: tert-부틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트:

[0679] m/z (ES) 435 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0680] 19: 메틸 (4-클로로페닐){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인다졸-1-일}아세테이트:

[0681] m/z (ES) 394 (MH)⁺; IP = C 등급.



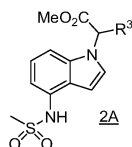
[0682]

[0683] 20: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐){4-[(트리플루오로메틸)술포닐]아미노}-1H-인돌-1-일}아세테이트:

[0684] m/z (ES) 465 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0685] 실시예 2에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 2에 나타난 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

[0686] 표 2



화합물 #	R ³	화합물 #	R ³
21	페닐	23	2,4-디클로로페닐
22	2-클로로-4-플루오로페닐	24	4-브로모페닐

[0687]

[0688] 표 2. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터.

[0689] 21: 메틸 {4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}(페닐)아세테이트:

[0690] m/z (ES) 381 (MNa)⁺; IP = C 등급.

[0691] 22: 메틸 (2-클로로-4-플루오로페닐){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트:

[0692] m/z (ES) 411 (MH)⁺; IP = B 등급.

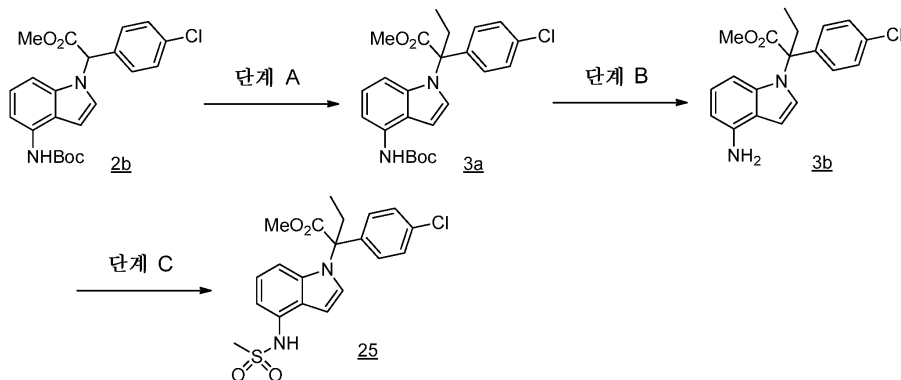
[0693] 23: 메틸 (2,4-디클로로페닐){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트:

[0694] m/z (ES) 427 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0695] 24: 메틸 (4-브로모페닐){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트:

[0696] m/z (ES) 437 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0697] 실시예 3



[0698]

[0699] 단계 A: 메틸 2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (3a)의 제조

[0700] DMF (20 mL) 중 2b (10.0 g, 24.1 mmol)의 용액을 시린지 펌프 (1.6 mL/min)를 통해 0 °C에서 DMF (60 mL) 중 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% wt/wt 분산액 964 mg, 24.1 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 15 분 후, 아이오도에탄 (2.34 mL, 28.9 mmol)을 급속하게 적가하고, 생성된 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 오일을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 3a를 수득하였다.

[0701] m/z (ES) 465 (MNa)⁺.

[0702] 단계 B: 메틸 2-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (3b)의 제조

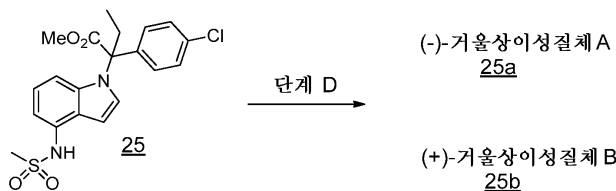
[0703] 트리플루오로아세트산 (37.5 mL, 487 mmol)을 0 °C에서 DCM (100 mL) 중 3a (8.62 g, 19.5 mmol)의 교반 용액에 급속하게 적가하였다. 1 시간 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨에 이어서 NaHCO₃(s)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 유기부를 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 3b를 수득하였다.

[0704] m/z (ES) 343 (MH)⁺.

[0705] 단계 C: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트 (25)의 제조

[0706] 메탄술폰닐 클로라이드 (1.59 mL, 20.4 mmol)를 0 °C에서 DCM (100 mL) 중 3b (6.67 g, 19.5 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (2.78 mL, 25.3 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 메탄술폰닐 클로라이드의 추가의 부분 (0.80 mL, 10.2 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 DCM과 포화 수성 염화암모늄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 25를 수득하였다.

[0707] m/z (ES) 421 (MH)⁺; IP = A 등급.

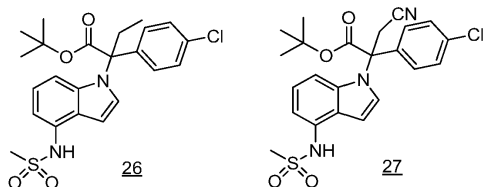


거울상이성질체 25a 및 25b를 정제용 정상 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. MeOH/아세토니트릴 중 25의 용액을 키랄셀(CHIRALCEL)[®] AS-H (키랄 테크놀로지스, 인크.(Chiral Technologies, Inc., 펜실베이니아주 엑스턴)로부터 입수가능함) 반-정제용 (250 x 30 mm) HPLC 칼럼 (45% [(2:1) MeOH:아세토니트릴]/CO₂을 사용하여 용리함, 칼럼 온도 35 °C, 70 mL/min, 220 nm에서 UV 검출) 상에 주입하였다. 거울상이성질체는 2.61 분의 체류 시간을 갖는 보다 빠르게 용리하는 거울상이성질체 25a 및 3.13 분의 체류 시간을 갖는 보다 느리게 용리하는 거울상이성질체 25b 로 분리되었으며, 체류 시간은 분석 키랄셀[®] AS-H HPLC 칼럼 (4.6 x 250 mm, 2.1 mL/min, 40% [(2:1) MeOH:아세토니트릴]/CO₂, 35 °C) 상으로의 주입으로부터 유도하였다. 분리된 분획을 농축시켜 거울상이성질체 25a 및 25b를 수득하였다. 상기 언급된 분리 조건 하에, 보다 빠르게 용리하는 (R)-거울상이성질체 25a가 최종 생성물을 제조하기에 바람직하였다.

25a에 대해: m/z (ES) 421 (MH)⁺; IP = A 등급.

25b에 대해: m/z (ES) 421 (MH)⁺; IP = B 등급.

실시예 3에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 화합물을 제조하였다:



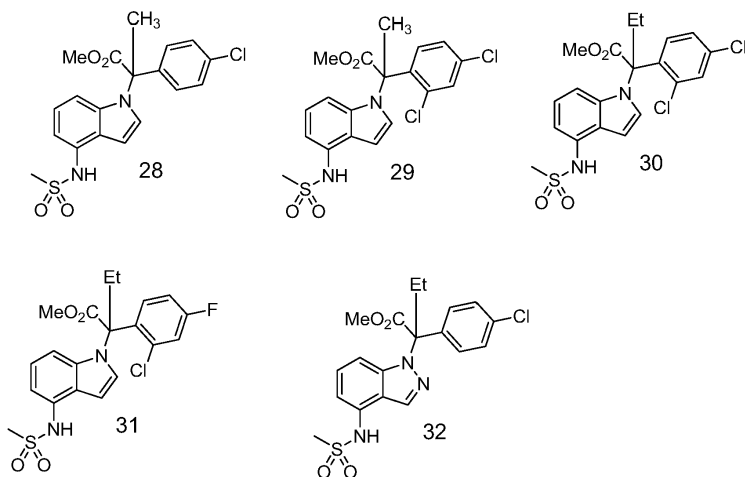
26: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트:

m/z (ES) 463 (MH)⁺; IP = B 등급.

27: tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

m/z (ES) 496 (MNa)⁺; IP = B 등급.

실시예 3에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 추가의 화합물을 제조하였다:



[0720] 28: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

[0721] m/z (ES) 407 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0722] 29: 메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

[0723] m/z (ES) 441 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0724] 30: 메틸 2-(2,4-디클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트:

[0725] m/z (ES) 455 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0726] 31: 메틸 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트:

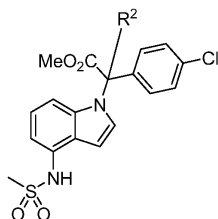
[0727] m/z (ES) 439 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0728] 32: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인다졸-1-일}부타노에이트:

[0729] m/z (ES) 422 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0730] 표 3에 나타난 바와 같은 추가의 화합물을 제조하였다:

[0731] 표 3



실시예	R ²
33	-CH ₂ CH=CH ₂
34	-CH ₂ Ph
35	-CH ₂ CO ₂ Me
36	-CH ₂ CN
37	-CH ₂ OMe
38	-CH ₂ ^c Pr

[0732]

[0733] 표 3. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터.

[0734] 33: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}펜트-4-에노에이트:

[0735] m/z (ES) 433 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0736] 34: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-3-페닐프로파노에이트:

[0737] m/z (ES) 483 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0738] 35: 디메틸 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄디오에이트:

[0739] m/z (ES) 487 (MNa)⁺; IP = A 등급.

[0740] 36: 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

[0741] m/z (ES) 432 (MH)⁺; IP = A 등급.

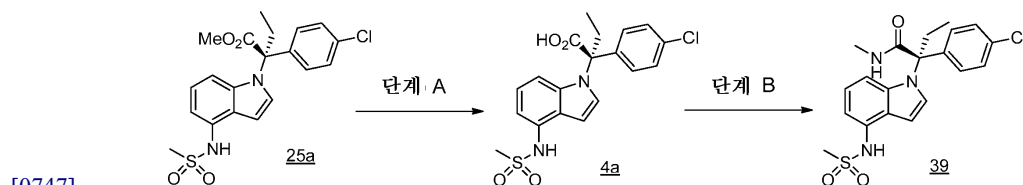
[0742] 37: 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-메톡시-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

[0743] m/z (ES) 437 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0744] 38: 메틸 2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로파노에이트:

[0745] m/z (ES) 469 (MNa)⁺; IP = A 등급.

[0746] 실시예 4



단계 A: (R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄산 (4a)의 제조

[0749] 수산화리튬 (484 mg, 20.2 mmol)을 디옥산 (16 mL) 및 물 (4 mL) 중 325a (850 mg, 2.02 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 1M HCl에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 4a를 수득하였다.

[0750] m/z (ES) 407 (MH)⁺.

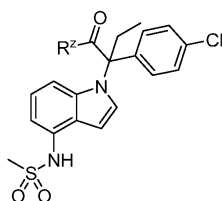
[0751] 단계 B: (R)-2-(4-클로로페닐)-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드 (39)의 제조

[0752] O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.34 g, 3.56 mmol)를 DMF (12 mL) 중 4a (967 mg, 2.38 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (523 μ L, 4.75 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 5 분 후, 메틸아민 (메탄올 중 2.0 M 용액 3.56 mL, 7.13 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반되도록 하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-85% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 39를 수득하였다.

[0753] m/z (ES) 420 (MH)⁺; IP = B 등급

[0754] 실시예 4에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 4에 나타낸 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

[0755] 표 4



실시예 #4	R ^Z
40	-NH ₂
41	-NH ^c Pr
42	-NH(CH ₂) ₂ OMe
43	-NHBn
44	-NH ⁱ Pr
45	-NH ^t Bu
46	-NEt
47	-NHCH ₂ CF ₃
48	-NH(CH ₂) ₂ CN
49	-NH(CH ₂) ₂ F
50	-NH(CH ₂) ₂ Ph
51	-NHCH ₂ CN
52	-NHCH ₂ CO ₂ Me

[0756]

[0757] 표 4. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터.

[0758] 40: (R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0759] m/z (ES) 406 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0760] 41: (R)-2-(4-클로로페닐)-N-시클로프로필-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0761] m/z (ES) 446 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0762] 42: 2-(4-클로로페닐)-N-(2-메톡시에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0763] m/z (ES) 464 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0764] 43: (R)-N-벤질-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0765] m/z (ES) 496 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0766] 44: (R)-2-(4-클로로페닐)-N-(1-메틸에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0767] m/z (ES) 448 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0768] 45: (R)-N-tert-부틸-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0769] m/z (ES) 462 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0770] 46: 2-(4-클로로페닐)-N-에틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0771] m/z (ES) 434 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0772] 47: (R)-2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)부탄아미드:

[0773] m/z (ES) 488 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0774] 48: 2-(4-클로로페닐)-N-(2-시아노에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0775] m/z (ES) 459 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0776] 49: 2-(4-클로로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0777] m/z (ES) 474 (MNa)⁺; IP = B 등급.

[0778] 50: 2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2-페닐에틸)부탄아미드:

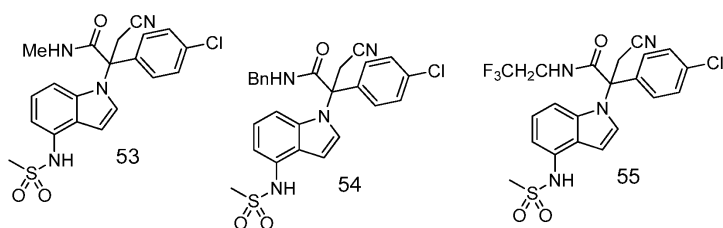
[0779] m/z (ES) 532 (MNa)⁺; IP = C 등급.

[0780] 51: 2-(4-클로로페닐)-N-(시아노메틸)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드:

[0781] m/z (ES) 467 (MNa)⁺; IP = A 등급.

[0782] 52: 메틸 N-[2-(4-클로로페닐)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노일]글리시네이트:

[0783] m/z (ES) 478 (MH)⁺; IP = B 등급.



[0784]

[0785] 53: 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드:

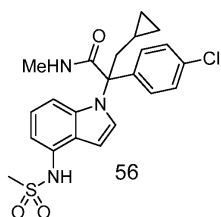
[0786] m/z (ES) 431 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0787] 54: N-벤질-2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드:

[0788] m/z (ES) 507 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0789] 55: 2-(4-클로로페닐)-3-시아노-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판아미드:

[0790] m/z (ES) 499 (MH)⁺; IP = B 등급.

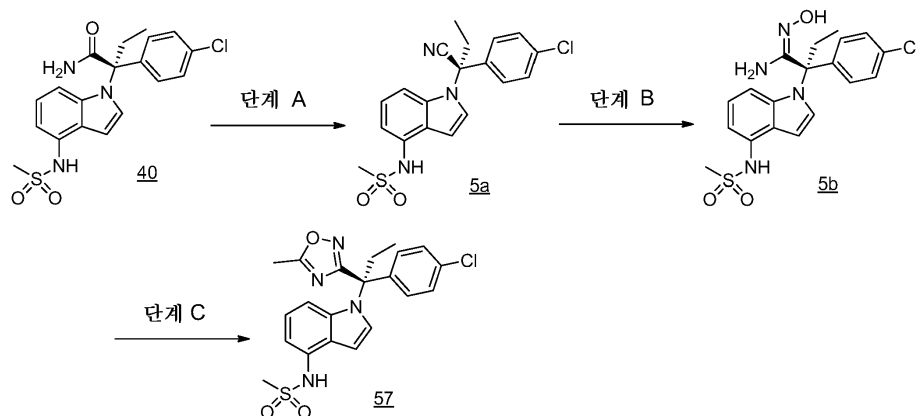


[0791]

[0792] 56: 2-(4-클로로페닐)-3-시클로프로필-N-메틸-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}프로판아미드:

[0793] m/z (ES) 468 (MNa)⁺; IP = B 등급.

[0794] 실시예 5



[0795]

[0796] 단계 A: (R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (5a)의 제조

[0797] 시아누릭 클로라이드 (17.3 mg, 0.094 mmol)를 DMF (0.50 mL) 중 40 (38.0 mg, 0.094 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기부를 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 5a를 수득하였다.

[0798] *m/z* (ES) 361 (M-CN)⁺; IP = A 등급.

[0799] 단계 B: (R)- (1E)-2-(4-클로로페닐)-N'-히드록시-2-{4-[(메틸술폰)아미노]-1H-인돌-1-일}부탄아미드 (5b)의 제조

[0800] 에탄올 (1.2 mL) 중 5a (30.0 mg, 0.077 mmol), 히드록실아민 (50% wt/wt 수용액 156 μ L, 2.55 mmol) 및 탄산 칼륨 (1.1 mg, 7.7 μ mol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C에서 10 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 5b를 수득하였다.

[0801] *m/z* (ES) 421 (MH)⁺.

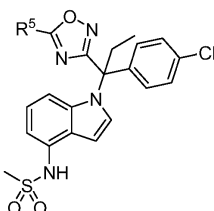
[0802] 단계 C: (R)-메틸 N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (57)의 제조




[0803] (벤질트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (37 mg, 0.083 mmol)를 아세트 니트릴 (1.50 mL) 중 5b (35 mg, 0.083 mmol), 아세트산 (4.8 μ L, 0.083 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (29 μ L, 0.166 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 초 동안 교반한 다음, 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C에서 20 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 혼합물을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로 C18 고정상 (용리액으로서 CH₃CN/H₂O, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제한 후, 정제된 분획의 동결건조에 의해 표제 화합물 57을 수득하였다.

[0804] *m/z* (ES) 445 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0805] 실시예 5에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 5에 나타낸 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

[0806] 표 5



실시예	R ⁵
58	Ph
59	
60	
61	
62	cPr

[0807]

[0808] 표 5. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터.

[0809] 58: (R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

[0810] m/z (ES) 507 (MH)⁺; IP = C 등급.

[0811] 59: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

[0812] m/z (ES) 525 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0813] 60: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

[0814] m/z (ES) 541 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0815] 61: (R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

[0816] m/z (ES) 537 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0817] 62: (R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

[0818] m/z (ES) 471 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0819] 실시예 6

[0820]

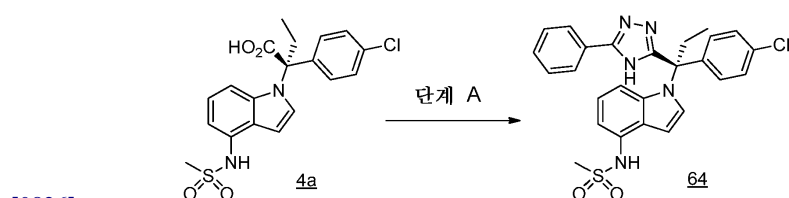
[0821] 단계 A: (4-클로로페닐){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세트산 (6a)의 제조

[0822] 화합물 6a를 실시예 4, 단계 A에 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라 화합물 17로부터 제조하였다.

[0823] 단계 B: N-{1-[1-(4-클로로페닐)(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (63)의 제조

[0824] N'-히드록시벤젠카르복시이미드아미드 (49 mg, 0.36 mmol)를 DMF (2.4 mL) 중 화합물 6a (90 mg, 0.24 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (91 mg, 0.48 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (44 mg, 0.29 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (50 μ L, 0.29 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하고, 이때, 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 조 오일로 농축시키고, 이를 톨루엔 (2.0 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 100 °C로 1 시간 동안 가열하고, 이때, 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로 C18 고정상 (용리액으로서 CH₃CN/H₂O, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제한 후, 정제된 분획의 동결건조에 의해 표제 화합물 63을 수득하였다.

[0825] m/z (ES) 479 (MH)⁺; IP = C 등급.



[0831] 실시예 7에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 7에 나타난 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

[0832] 표 7

[0833]

실시예	R ⁵
65	Me
66	CF ₃

[0834] 표 7. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터.

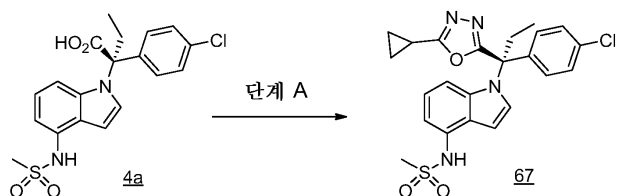
[0835] 65: (R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

[0836] m/z (ES) 444 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0837] 66: (R)-N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

[0838] m/z (ES) 428 (M-CF₃)⁺; IP = B 등급.

실시예 8



단계 A: (R)-N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (67)의 제조

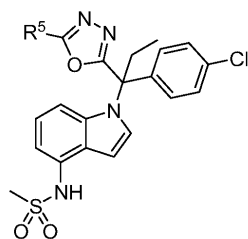
DMF (1 mL) 중 4a (60 mg, 0.147 mmol), 시클로프로필카르복실산 히드라지드 (15.5 mg, 0.155 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (84 mg, 0.221 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (77 μ L, 0.442 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 THF (2 mL) 중에 용해시켰다.

(메톡시카르보닐술폰아미드)트리에틸수산화암모늄 (105 mg, 0.442 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 조 잔류물을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로 C18 고정상 (용리액으로서 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제한 후, 정제된 분획의 동결건조에 의해 표제 화합물 67을 수득하였다.

m/z (ES) 471 (MH) $^{+}$; IP = B 등급.

실시예 8에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 8에 나타난 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

표 8



실시예 #8	R ⁵	실시예 #8	R ⁵
68	Me	72	
69	CF ₃	73	
70	Ph	74	
71		75	

표 8. 화합물에 대한 모 이온 m/z (MH) $^{+}$ 및 1차 검정 IP 데이터.

68: N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

m/z (ES) 467 (MNa) $^{+}$; IP = B 등급.

69: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아

미드:

m/z (ES) 499 (MNa)⁺; IP = B 등급.

70: N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

m/z (ES) 529 (MNa)⁺; IP = C 등급.

71: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

m/z (ES) 563 (MNa)⁺; IP = A 등급.

72: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

m/z (ES) 547 (MNa)⁺; IP = B 등급.

73: N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-{5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

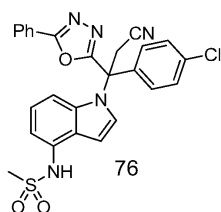
m/z (ES) 597(MNa)⁺; IP = B 등급.

74: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(4-메톡시페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

m/z (ES) 537 (MH)⁺; IP = B 등급.

75: N-(1-{1-(4-클로로페닐)-1-[5-(3,5-디플루오로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]프로필}-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드:

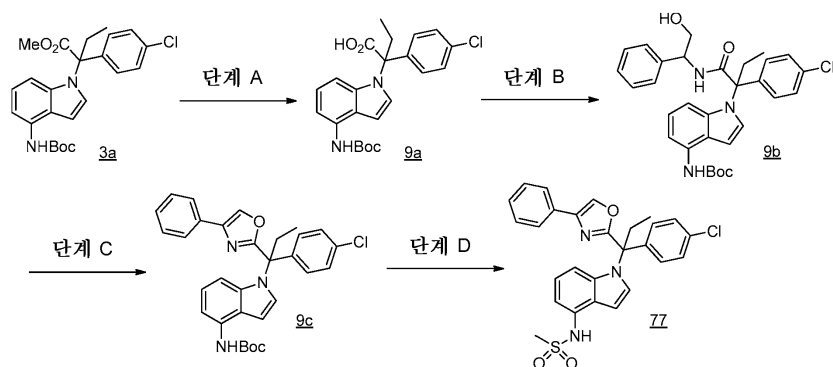
m/z (ES) 565 (MNa)⁺; IP = C 등급.



76: N-{1-[1-(4-클로로페닐)-2-시아노-1-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드:

m/z (ES) 540 (MNa)⁺; IP = B 등급.

실시예 9



단계 A: 2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-2-(4-클로로페닐)부탄산 (9a)의 제조

[0871] 화합물 9a를 실시예 4, 단계 A에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 화합물 3c 대신에 화합물 3a를 사용하여 화합물 3a로부터 제조하였다.

[0872] m/z (ES) 429 (MH)⁺.

[0873] 단계 B: tert-부틸 (1-{2-(4-클로로페닐)-1-[(2-히드록시-1-페닐에틸)아미노]-1-옥소부탄-2-일}-1H-인돌-4-일)카르바메이트 (9b)의 제조

[0874] 화합물 9b를 실시예 4, 단계 B에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 화합물 4a 대신에 화합물 9a를 사용하여, 화합물 9a로부터 제조하였다.

[0875] m/z (ES) 548 (MH)⁺.

[0876] 단계 C: tert-부틸 {1-[1-(4-클로로페닐)-1-(4-페닐-1,3-옥사졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}카르바메이트 (9c)의 제조

[0877] 테스-마르틴 퍼아이오디난 (46 mg, 0.109 mmol)을 0 °C에서 DCM (0.73 mL) 중 9b (40 mg, 0.073 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 2 시간 후, 반응물을 포화 수성 티오황산나트륨의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 0 °C에서 트리페닐포스핀 (172 mg, 0.657 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (31 µL, 0.220 mmol)을 DCM (1 mL) 중 아이오딘 (28 mg, 0.110 mmol)에 첨가한 교반 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 후, 포화 수성 티오황산나트륨으로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 9c를 수득하였다.

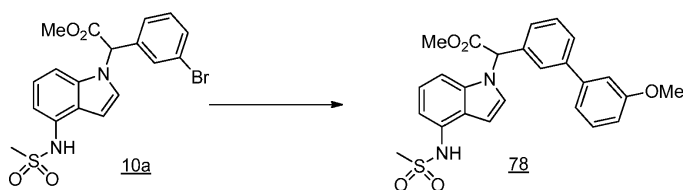
[0878] m/z (ES) 528 (MH)⁺.

[0879] 단계 D: N-{1-[1-(4-클로로페닐)-1-(4-페닐-1,3-옥사졸-2-일)프로필]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (77)의 제조

[0880] 화합물 77을 실시예 3, 단계 B에 기재된 절차에 따라 2 단계로, 화합물 3a 대신에 화합물 9c를 사용하여, 화합물 9c로부터 제조하고, 그의 생성물을 실시예 3, 단계 C에 기재된 절차에 따라 화합물 77로 전환하였다.

[0881] m/z (ES) 528 (MNa)⁺; IP = C 등급.

[0882] 실시예 10



[0883]

[0884] 단계 A: 메틸 (3-브로모페닐){4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트 (10a)의 제조

[0885] 화합물 10a를 처음에, 실시예 1에 기재된 바와 같은 절차에 따라 i-1i와 4-니트로인돌을 반응시켜 제조하였다. 반응의 생성물을 실시예 2, 단계 A에 이어서 실시예 2, 단계 C에 기재된 조건 하에 반응시켜 표제 화합물 10a를 수득하였다.

[0886] m/z (ES) 437 (MH)⁺.

[0887] 단계 B: 메틸 2-(3'-메톡시비페닐-3-일)-2-{4-[(메틸술폰닐)아미노]-1H-인돌-1-일}부타노에이트 (78)의 제조

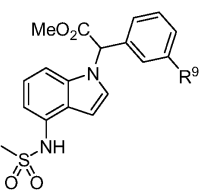
[0888] [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (17 mg, 0.24 mmol)을 실온에서 디옥산 (0.6 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (0.125 mL) 중 10a (50 mg, 0.114 mmol) 및 3-메톡시페닐보론산 (21 mg, 0.140 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C에서 10 분 동안 조사하였다. 실온

으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트®의 짧은 칼럼을 통해 EtOAc로 용리시키면서 여과하였다. 생성된 조 오일을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로 C18 고정상 (용리액으로서 CH₃CN/H₂O, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제한 후, 정제된 분획의 동결건조에 의해 표제 화합물 78을 수득하였다.

m/z (ES) 465 (MH)⁺; IP = C 등급.

실시예 10에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표 10에 나타난 하기 추가의 화합물을 제조하였다:

표 10






화합물 #	R ⁹
79	
80	
81	

표 10. 화합물에 대한 모 이온 *m/z* (MH)⁺ 및 1차 검정 IP 데이터

79: 메틸 (2'-(4-클로로비페닐)-3-일){4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}아세테이트:

m/z (ES) 469 (MH)⁺; IP = C 등급.

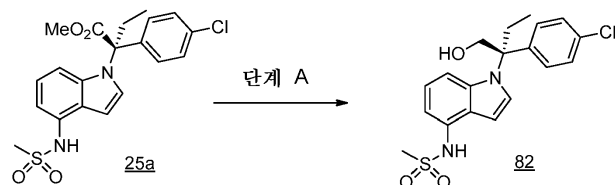
80: 메틸 {4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[2'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트:

m/z (ES) 519 (MH)⁺; IP = C 등급.

81: 메틸 {4-[(메틸술포닐)아미노]-1H-인돌-1-일}[4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-3-일]아세테이트:

m/z (ES) 519 (MH)⁺; IP = C 등급.

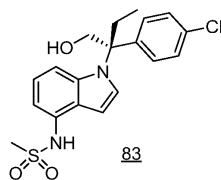
실시예 11



단계 A: (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인돌-4-일}메탄술포아미드 (82)의 제조

수소화붕소리튬 (15 mg, 0.713 mmol)을 0 °C에서 THF (2.4 mL) 중 25a (200 mg, 0.475 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 과량의 수소화붕소리튬을 1M HCl의 조심스러운 첨가에 의해 킨칭하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리; 용리액으로서 0%-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 82를 수득하였다.

m/z (ES) 393 (MH)⁺; IP = A 등급.



[0905]

[0906]

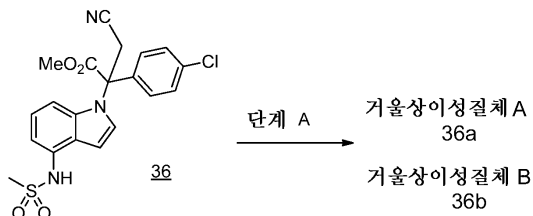
실시예 11에서 상기 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 화합물 83을 화합물 25a 대신에 화합물 25b를 사용하여 제조하였다.

[0907]

m/z (ES) 393 (MH)⁺; IP = B 등급.

[0908]

실시예 12



[0909]

[0910]

거울상이성질체 36a 및 36b를 정제용 정상 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. DCM/MeOH/아세트니트릴 중 36의 용액을 키랄셀[®] OD-H (키랄 테크놀로지스, 인크.(Chiral Technologies, Inc., 펜실베이니아주 엑스턴)으로부터 입수가능함) 반-정제용 (250 x 30 mm) HPLC 칼럼 (40% [(2:1) MeOH:아세트니트릴]/CO₂를 사용하여 용리함, 칼럼 온도 35 °C, 70 mL/min, 230 nm에서 UV 검출) 상에 주입하였다. 거울상이성질체는 2.33 분의 체류 시간을 갖는 보다 빠르게 용리하는 거울상이성질체 36a 및 2.93 분의 체류 시간을 갖는 보다 느리게 용리하는 거울상이성질체 36b 로 분리되었으며, 체류 시간은 분석 키랄셀[®] OD-H HPLC 칼럼 (4.6 x 250 mm, 2.4 mL/min, 40% [(2:1) MeOH:아세트니트릴]/CO₂, 35 °C) 상으로의 주입으로부터 얻었다. 분리된 분획을 농축시켜 거울상이성질체 36a 및 36b를 수득하였다. 상기 언급된 분리 조건 하에, 보다 느리게 용리하는 거울상이성질체 36b가 최종 생성물을 제조하기에 바람직하였다.

[0911]

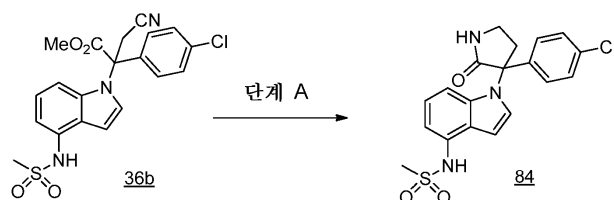
36a에 대해: m/z (ES) 432 (MH)⁺; IP = C 등급

[0912]

36b에 대해: m/z (ES) 432 (MH)⁺; IP = A 등급.

[0913]

실시예 13



[0914]

[0915]

단계 A: N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일]-1H-인돌-4-일}메탄술폰아미드 (84)의 제조

[0916]

수소화붕소나트륨 (13 mg, 0.347 mmol)을 메탄올 (0.35 mL) 중 36b (30 mg, 0.069 mmol) 및 염화코발트(II) 6 수화물 (8.3 mg, 0.035 mmol)의 교반 용액에 수 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1M HCl의 조심스러운 첨가로 퀀칭하고, 아세트니트릴로 희석하였다. 생성된 용액을 정제용 역상 HPLC에 의해 YMC 팩 프로 C18 고정상 (용리액으로서 CH₃CN/H₂O, 개질제로서 0.05% TFA) 상에서 정제한 후, 정제된 분획의 동결건조에 의해 표제 화합물 84를 수득하였다.

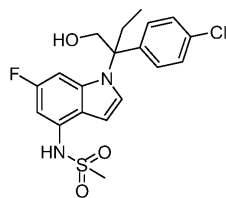
[0917]

m/z (ES) 404 (MH)⁺. IP = B 등급

[0918]

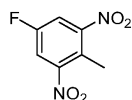
실시예 14

[0919] N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 85)



[0920]

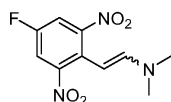
[0921] 단계 A: 5-플루오로-2-메틸-1,3-디니트로벤젠



[0922]

[0923] 발연 황산 (105 mL)을 4-플루오로-1-메틸-2-니트로벤젠 (30 g, 0.194 mol)에 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하고, 발연 황산 (54 mL) 및 발연 질산 (18 mL)의 혼합물을 여기에 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질에서 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (600 mL), 포화 중탄산나트륨 (600 mL) 및 염수 (600 mL)로 세척하였다. 이것을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 20: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0924] 단계 B: 2-(4-플루오로-2,6-디니트로페닐)-N,N-디메틸에텐아민

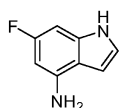


[0925]

[0926] N,N-디메틸포름아미드 (300 mL) 중 5-플루오로-2-메틸-1,3-디니트로벤젠 (15 g, 0.075 mol)의 용액에 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (89 g, 0.75 mol)을 첨가하였다. 맑은 적색 반응 혼합물을 120°C 에서 5 시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켜 18 g의 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0927] LC/MS $m/z = 256.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

[0928] 단계 C: 6-플루오로-1H-인돌-4-아민

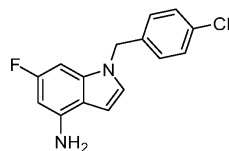


[0929]

[0930] 2-(4-플루오로-2, 6-디니트로페닐)-N,N-디메틸에텐아민 (18 g, 0.071 mol)을 에탄올 (1000 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상 10 % 팔라듐 (2.0 g)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과물을 합하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0931] LC/MS $m/z = 151.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

[0932] 단계 D: 1-(4-클로로벤질)-6-플루오로-1H-인돌-4-아민



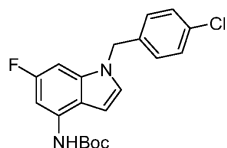
[0933]

[0934] 6-플루오로-1H-인돌-4-아민의 혼합물 (5 g, 0.033 mol), 4-클로로벤질 클로라이드 (5.55 g, 0.035 mol) 및 수산화나트륨 (1.32 g, 0.033 mol)을 60°C 에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EA (150

mL) 및 물 (70 mL) 중에 용해시켰다. 수성 층을 EA로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 8: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 275.1$ $[M+H]^+$.

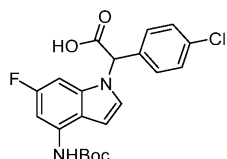
단계 E: tert-부틸 1-(4-클로로벤질)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트



t-부틸 알콜 (100 mL) 중 1-(4-클로로벤질)-6-플루오로-1H-인돌-4-아민 (7 g, 0.026 mol) 및 디카르보네이트 (11 g, 0.051 mol)의 혼합물을 50°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 고체를 여과하고, PE로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 375.1$ $[M+H]^+$.

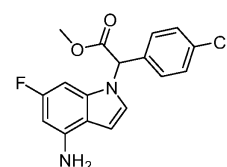
단계 F: 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산



THF (300 mL) 중 tert-부틸 1-(4-클로로벤질)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트 (8 g, 0.021 mol)의 혼합물에 BuLi (2.5 M, 34 mL, 0.084 mol)를 -78°C에서 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 추가로 30 분 동안 교반하였다. 과량의 드라이 아이스를 첨가하고, 용액을 천천히 실온으로 가온하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 염화암모늄 사이에 분배하였다. 수성 층을 EA로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (8 g, 수율 89 %)을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 363.1$ $[M-^tBu+H]^+$.

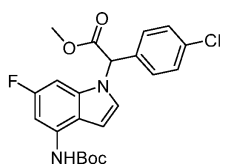
단계 G: 메틸 2-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트



메탄올 (100 mL) 중 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (8 g, 0.019 mol)의 용액에 황산 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 층을 EA로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (5.7 g)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

LC/MS $m/z = 333.1$ $[M+H]^+$.

단계 H: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐) 아세테이트

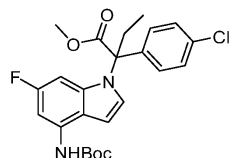


[0950] t-부틸 알콜 (80 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (5.7 g, 0.017 mol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7.4 g, 0.034 mol)의 혼합물을 50℃에서 10 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 8 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0951] LC/MS m/z = 377.1 [M- 'Bu+H]⁺.

[0952] 단계 I: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트

[0953]

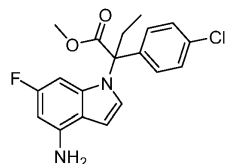


[0954] LiHMDS (20 mL, 0.020 mol)를 THF (80 mL) 및 HMPA (20 mL) 중 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (4.32 g, 0.010 mol)의 교반 용액에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 아이오도에탄 (2.3 g, 0.015 mol)을 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 가온하고, 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킨칭하고, EA로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 8 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0955] LC/MS m/z = 405.1 [M-^tBu+H]⁺.

[0956] 단계 J: 메틸 2-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트

[0957]

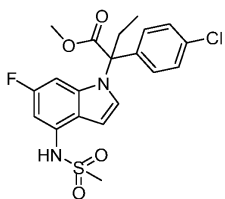


[0958] 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 0℃에서 DCM (10 mL) 중 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (0.92 g, 2 mmol)의 교반 용액에 급속하게 적가하였다. 1 시간 후, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨의 조심스러운 첨가에 의해 킨칭하고, 이어서 에테르로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0959] LC/MS m/z = 361.1 [M+H]⁺.

[0960] 단계 K: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트

[0961]



[0962] 메탄술폰닐 클로라이드 (0.23 g, 2 mmol)를 0℃에서 DCM (8 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (0.6 g, 1.7 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.25 g, 2.5 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 메탄술폰닐 클로라이드 (0.1 g, 1 mmol)의 추가의 부분을 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 DCM과 포화 수성 염화암모늄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 2 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- [0963] LC/MS m/z = 439.1 [M+H]⁺.
- [0964] 단계 L: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 85)
- [0965] THF (5 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (0.5 g, 1.14 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 용액 (1.4 mL, THF 중 1 M)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. TLC 및 LCMS로 반응이 끝났음을 모니터링하고, 이어서 3M HCl 용액을 빙조 중에서 조심스럽게 첨가하여 반응물을 pH = 2~3으로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 2 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0966] LC/MS m/z = 411.1 [M+H]⁺.
- [0967] 실시예 14에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 J에서 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(2,4-디클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트로 대체하여, 표 11의 화합물 86 - 89를 각각 제조하였다.
- [0968] 화합물 86을 출발 물질로서 실시예 3 단계 D에서의 거울상이성질체 A를 사용하여 수득하였다.
- [0969] 화합물 88을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [0970] 칼럼: AS-H
- [0971] 이동상: A: 헥산, B: EtOH (0.1% DEA), A:B = 70:30, 1.0 mL/min
- [0972] 칼럼 온도: 40.2℃

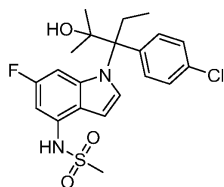
[0973] 표 11

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
85	B		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	411.1
86	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	393.1
87	B		N-(1-(2-(2,4-디클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	427.1
88	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 9.17 min)	394.1
89	B		N-(1-(1-히드록시-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	428.1

[0974]

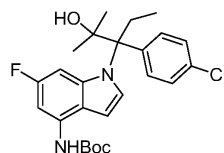
[0975] 실시예 15

[0976] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 90)



[0977]

[0978] 단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트



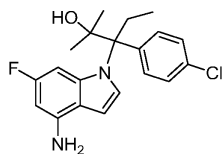
[0979]

[0980] 에테르 (5 mL) 중 실시예 14 단계 I에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (1.0 g, 2.17 mmol)의 용액에 CH₃Li (7.2 mL, 21.7 mmol, 에테르

중 3.0 M)를 0℃에서 적가하고, 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 4 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS m/z = 461.2 [M+H]⁺.

단계 B: 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-2-메틸펜탄-2-올



tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트 (250 mg, 0.543 mmol) 및 TFA / DCM (V/V=1/4, 10 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 9~10으로 조정 한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 조 화합물을 정제 없이 수득하였다.

LC/MS m/z = 361.2 [M+H]⁺.

단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 90)

DCM (10.0 mL) 중 화합물 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-2-메틸펜탄-2-올 (176 mg, 0.489 mmol) 및 NMM (145 mg, 1.467 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (112 mg, 0.978 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (용리액: 에틸 아세테이트/석유 = 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS m/z = 438.9

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.02 (s, 1H), 7.57 – 7.25 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

실시에 15에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 부타노에이트로 대체하여, 표 12의 화합물 91-93을 각각 제조하였다. 또한 실시에 15에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 C에서 메탄술폰닐 클로라이드를 메틸술폰과모일 클로라이드, 디메틸술폰과모일 클로라이드로 대체하여, 표 12의 화합물 94 및 95를 각각 제조하였다.

화합물 90을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

칼럼: AS-H

이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B =70:30, 3.0 mL/min

칼럼 온도: 40℃

화합물 91을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

칼럼: OJ-H

이동상: A: n-헥산, B: EtOH(0.1%DEA), A:B =70:30, 1.0 mL/min

- [0997] 칼럼 온도: 40℃
- [0998] 화합물 92를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [0999] 칼럼: OJ-H
- [1000] 이동상: A: n-헥산, B: MeOH (0.1%DEA), A:B =70:30, 3.0 mL/min
- [1001] 칼럼 온도: 37.7℃
- [1002] 화합물 93을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [1003] 칼럼: AS-H
- [1004] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min
- [1005] 칼럼 온도: 38.1℃
- [1006] 화합물 94 및 95를 출발 물질로서 거울상이성질체 A 중간체 (실시예 18 단계 D)를 사용하여 수득하였다.

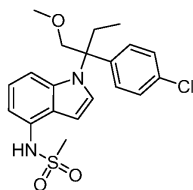
[1007] 표 12

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
90	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 3.11 min)	438.9
91	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 9.61 min)	421.1
92	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.2 min)	422.1
93	A		N-(1-(2-히드록시-2-메틸-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 1.87 min)	456.1
94	A		1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸술폰닐우레아 (거울상이성질체)	437.1
95	B		3-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-1,1-디메틸술폰닐우레아 (거울상이성질체)	451.1

[1008]

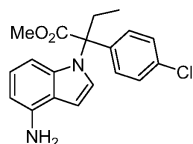
[1009] 실시예 16

[1010] N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드



[1011]

[1012] 단계 A: 메틸 2-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트

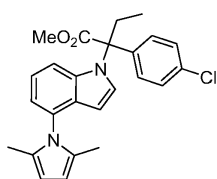


[1013]

[1014] 4 N HCl / MeOH 10 mL 중 실시예 3 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (500 mg)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA (30 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 9 ~ 10으로 조정하였다. 유기 층을 물 (10 mL), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[1015] LC/MS m/z = 343.2 [M+H]⁺.

[1016] 단계 B: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌-1-일)부타노에이트

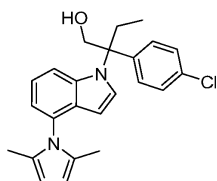


[1017]

[1018] 톨루엔 (5 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (140 mg), 헥산-2,5-디온 (166 mg) 및 4-메틸벤젠술폰산 (3 mg)의 혼합물을 환류 하에 30 분 동안 교반하였다. 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피 (헥산 중 5-15 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[1019] LC/MS m/z = 421.2 [M+H]⁺.

[1020] 단계 C: 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌-1-일)부탄-1-올

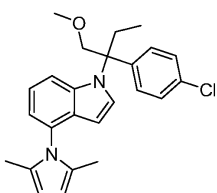


[1021]

[1022] THF 중 LiBH₄ (22 mg)의 현탁액 (3 mL)에 MeOH (32 mg, 5.43 mmol) 및 THF (3 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (105 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산 중 25-35 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1023] LC/MS m/z = 393.2 [M+H]⁺.

[1024] 단계 D: 1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌



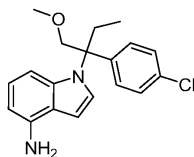
[1025]

[1026] 건조 DMF (3 mL) 중 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌-1-일)부탄-1-올 (89 mg)의 용액을 NaH (오일 중 60 %, 18 mg)로 0°C에서 30 분 동안 처리하고, 이어서 아이오도메탄 (97 mg)을 첨가하였다.

혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 407.1$ $[M+H]^+$.

단계 E: 1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-아민



에탄올/H₂O (3 mL/1 mL) 중 1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-4-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-1H-인돌 (70 mg)의 혼합물에 NH₂OH-HCl (178 mg) 및 트리에틸아민 (87 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 오일조에서 18 시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 20 - 40 % 에틸 아세테이트)을 이용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 329.1$ $[M+H]^+$.

단계 F: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

DCM (3 mL) 중 1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-아민 (30 mg) 및 4-메틸모르폴린 (46 mg)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (16 mg)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (헥산 중 20 - 30 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 407.1$ $[M+H]^+$.

실시예 13에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트로 대체하여, 표 13의 화합물 97을 제조하였다.

화합물 96 및 화합물 97을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

칼럼: OZ-H

이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 3.0 mL/min

칼럼 온도: 40.2°C

[1040] 표 13

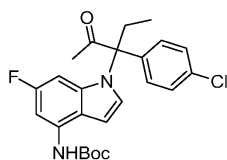
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
96	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.36 min)	407.1
97	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-메톡시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.24 min)	408.1

[1041]

[1042] 실시예 17

[1043] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 98)

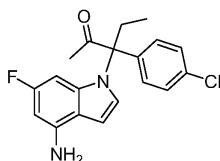
[1044] 단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트



[1045]

[1046] 두 생성물 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트 및 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트를 실시예 15 단계 A에서 수득하였다.

[1047] 단계 B: 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄-2-온



[1048]

[1049] 실시예 15의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 B에서 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트를 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1050] LC/MS m/z = 345.2 [M+H]⁺.

[1051] 단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 98)

[1052] 실시예 15의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 C에서 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄-2-올을 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄-2-온으로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1053] LC/MS m/z = 423.2 [M+H]⁺.

[1054] 실시예 17에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-

1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트로 대체하여, 표 14의 화합물 99-104를 각각 제조하였다. 또한 실시예 17에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 C에서 메탄술포닐 클로라이드를 메틸설파모일 클로라이드로 대체하여, 표 14의 화합물 105를 제조하였다.

[1055] 화합물 100 및 화합물 101을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1056] 칼럼: OJ-H

[1057] 이동상: A: 헥산, B: MeOH, A:B = 60:40, 3.0 mL/min

[1058] 칼럼 온도: 40.7℃

[1059] 화합물 102 및 화합물 103을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1060] 칼럼: AD-H

[1061] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 85:15, 3.0 mL/min

[1062] 칼럼 온도: 41.3℃

[1063] 화합물 104를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1064] 칼럼: OJ-H

[1065] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1066] 칼럼 온도: 39.9℃

[1067] 화합물 105를 출발 물질로서 실시예 18 단계 D의 거울상이성질체 A를 사용하여 수득하였다.

[1068] 표 14

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
98	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	423.1
99	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	405.1
100	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.85 min)	406.1
101	B		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 3.79 min)	406.1
102	B		N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.74 min)	439.1

[1069]

103	B		N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 4.69 min)	439.1
104	B		N-(1-(2-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 1.81 min)	440.1
105	A		1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아 (거울상이성질체)	421.1

[1070]

[1071] 실시예 18

[1072] N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일메탄술폰아미드

[1073] (화합물 106)

[1074] 단계 A: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-니트로-1H-인다졸-1-일)아세테이트 및 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-니트로-2H-인다졸-2-일)아세테이트의 혼합물

[1075]

[1076] 병 플라스크에 CH₃CN (500 mL) 중 K₂CO₃ (85 g, 613 mmol)을 채운 다음, CH₃CN (500 mL) 중 4-니트로-1H-인다졸 (50 g, 307 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 30 분 동안 교반한 후, CH₃CN (250 mL) 중 실시예 1 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 2-브로모-2-(4-클로로페닐)아세테이트(100 g, 379 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물 (흑색 오일)을 동결시켜 고체를 수득하였다. 에테르 (150 mL)를 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 여과하고, 고체를 PE (100 mL)로 세척하였다. 조 표제 화합물 (39 g, 37 %)을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1077] 단계 B: 메틸 2-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트

[1078]

[1079] 단계 A로부터의 생성물의 혼합물 (39 g, 113 mmol)을 에탄올 (400 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상 10 % 백금 (4.0 g)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 2 일 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과물을 합하고, 진공 하에 증발시켰다. 조 생성물 (22 g, 62 %)을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1080] LC/MS m/z = 316.1 [M+H]⁺.

[1081] 단계 C: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트

[1082]

[1083] 단계 B로부터의 화합물 (22 g, 70 mmol) 및 (Boc)₂O (30 g, 140 mmol)을 디옥산 (260 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 포화 Na₂CO₃ 수성 (50 mL)을 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, H₂O (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE: EA=20:1에서 8:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 g, 80 %)을 수득하였다.

[1084] LC/MS m/z = 416.1[M+H]⁺.

[1085] 단계 D: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트

[1086]

[1087] 단계 C로부터의 화합물 (1 g, 2.4 mmol) 및 EtI (42 mg, 2.6mmol)를 무수 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, NaH (144 mg, 3.6 mmol, 60 %)를 0℃에서 혼합물에 천천히 첨가하였다. 30 분 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (10 mL)에 의해 켄칭하고, EA로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE: EA = 20:1 → 5:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.608 g, 57 %)을 수득하였다.

[1088] LC/MS m/z = 444.1[M+H]⁺.

[1089] 2종의 거울상이성질체를 SFC 키랄 분리로 분리하였다.

[1090] 거울상이성질체 A 및 거울상이성질체 B를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

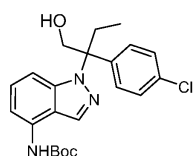
[1091] 칼럼: AD-H

[1092] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 80:20, 1.0 mL/min

[1093] 칼럼 온도: 38.3℃

[1094] 거울상이성질체 A, r.t. = 3.71 분, 거울상이성질체 B, r.t. = 4.73 분

[1095] 단계 E: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트

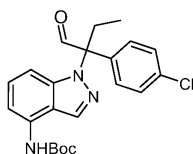


[1096]

[1097] 0℃에서 THF (140 mL) 중 메틸 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일]-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (3.5 g, 7.90 mmol)의 용액에 LiBH₄ (0.7 g, 31.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이어서, 이것을 포화 NH₄Cl (200 mL)로 조심스럽게 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1098] LC/MS m/z = 416.3 [M+H]⁺.

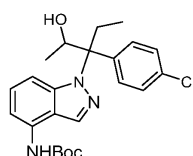
[1099] 단계 F: tert-부틸 1-[2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일]-1H-인다졸-4-일카르바메이트



[1100]

[1101] DCM (90 mL) 중 테스-마르틴 피라이오디난 (8.12 g, 19.15 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 1-[2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일]-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (3.18 g, 7.67 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 이것을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (0-10 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1102] 단계 G: tert-부틸 1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일카르바메이트

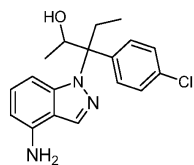


[1103]

[1104] 무수 THF (50 mL) 중 tert-부틸 1-[2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일]-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (2.50 g, 6.05 mmol)의 용액에 0℃에서 메틸마그네슘 브로마이드 (에테르 중 2.5 M, 7.3 mL, 18.15 mmol)를 첨가하였다.

혼합물을 0℃에서 추가로 30 분 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 목적 생성물을 수득하였다.

[1105] 단계 H: 3-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄-2-올



[1106]

[1107] 실시예 15의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 B에서 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일카르바메이트를 tert-부틸 1-[2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일]-1H-인다졸-4-일카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1108] 단계 I: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄-술폰아미드

[1109] 실시예 15의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 C에서 3-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-2-메틸펜탄-2-올을 3-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄-2-올로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1110] LC/MS $m/z = 408.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1111] 실시예 18에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 E에서 메틸 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일]-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(2,4-디클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(2,4-디클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트로 대체하여, 표 15의 화합물 108-117을 각각 제조하였다. 실시예 18에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 E에서 메탄술포닐 클로라이드를 메틸술포모일 클로라이드 및 디메틸술포모일 클로라이드로 대체하여 표 15의 화합물 118 및 화합물 119를 각각 제조하였다.

[1112] 화합물 106 및 화합물 107을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1113] 칼럼: IC

[1114] 이동상: A: 헥산, B: EtOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 1.0 mL/min

[1115] 칼럼 온도: 40℃

[1116] 화합물 108 및 화합물 109를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1117] 칼럼: IA

[1118] 이동상: A: 헥산, B: EtOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 1.0 mL/min

[1119] 칼럼 온도: 30℃

[1120] 화합물 111을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1121] 칼럼: IA

[1122] 이동상: A: 헥산, B: EtOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 1.0 mL/min

[1123] 칼럼 온도: 30℃

[1124] 화합물 113 및 화합물 114를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1125] 칼럼: AD-H

[1126] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 50:50, 3.0 mL/min

[1127] 칼럼 온도: 38.4℃

[1128] 화합물 115, 116 및 화합물 117을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1129] 칼럼: AS-H

[1130] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 93:7, 3.0 mL/min

[1131] 칼럼 온도: 41.3℃

[1132] 표 15

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
106	A		N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 A, r.t. = 6.39 min)	408.2
107	A		N-{1-[3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일]-1H-인다졸-4-일}메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 B, t. = 11.71 min)	408.2
108	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 A, r.t. = 8.27 min)	407.1
109	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 B, r.t. = 21.59 min)	407.1
110	A		N-(1-(3-(2,4-디클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	441.1

[1133]

111	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 A, r.t. = 1.97 min)	425.1
112	A		N-(6-플루오로-1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	425.1
113	A		N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 A, r.t. = 1.44 min)	441.1
114	A		N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 B, r.t. = 2.52 min)	441.1
115	A		N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 A, r.t. = 4.91 min)	442.1
116	A		N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 C, r.t. = 5.35 min)	442.1

[1134]

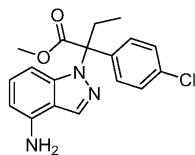
117	A		N-(1-(2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 D, r.t. = 6.05 min)	442.1
118	A		1-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-3-메틸-술폰닐우레아	423.1
119	A		3-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)-1,1-디메틸-술폰닐우레아	437.1

[1135]

[1136] 실시예 20

[1137] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 120)

[1138] 단계 A: 메틸 2-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트

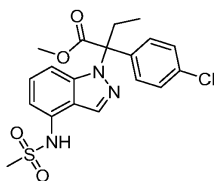


[1139]

[1140] 4 N HCl / MeOH (20 mL) 중 실시예 18 단계 D에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (3.0 g, 6.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 9~10으로 조정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1141] LC/MS m/z = 344.1 [M+H]⁺.

[1142] 단계 B: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)부타노에이트

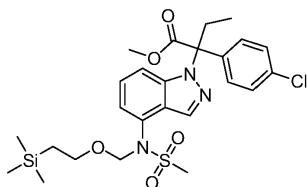


[1143]

[1144] DCM (10 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (1.0 g, 2.9 mmol) 및 NMM (0.9 g, 8.7 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.4 g, 3.2 mmol)을 적가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: PE/EA = 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[1145] LC/MS m/z = 422.1 [M+H]⁺.

[1146] 단계 C: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메틸 술폰 아미도)-1H-인다졸-1-일)부타노에이트

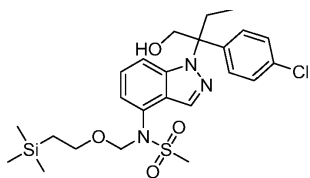


[1147]

[1148] 건조 THF (8 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)부타노에이트 (500 mg, 1.19 mmol)의 용액을 NaH (95 mg, 2.38 mmol, 오일 중 60 %)로 30 분 동안 0℃에서 처리하고, 이어서 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (295 mg, 1.78 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1149] LC/MS m/z = 551.8 [M+H]⁺.

[1150] 단계 D: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1151]

[1152]

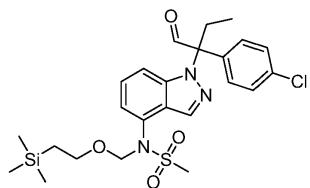
THF (5 mL) 중 LiBH_4 (120 mg, 5.43 mmol)의 현탁액에 MeOH (174 mg, 5.43 mmol)를 첨가하고, THF (8 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)부타노에이트 (600 mg, 1.09 mmol)의 용액을 이어서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1153]

LC/MS $m/z = 524.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1154]

단계 E: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1155]

[1156]

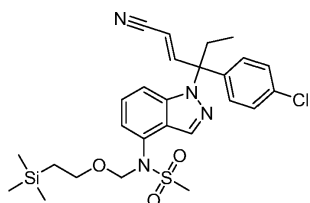
DCM (10 mL) 중 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드 (560 mg, 1.07 mmol)의 용액을 0°C 에서 데스-마르틴 피아이오디난 (590 mg, 1.39 mmol)에 첨가하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 8/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[1157]

LC/MS $m/z = 522.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1158]

단계 F: (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노헵트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1159]

[1160]

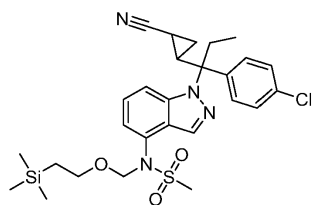
MeCN (2 mL) 중 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (20 mg, 0.12 mmol), LiCl (5 mg, 0.12 mmol) 및 DBU (18 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 MeCN (1 mL) 중 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1161]

LC/MS $m/z = 545.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1162]

단계 G: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1163]

[1164]

무수 DMSO (0.9 mL) 중 NaH (22 mg)의 현탁액을 트리메틸술포소늄 아이오다이드 (128 mg)에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 용액이 투명해질 때까지 교반하였다. 이어서, 무수 DMSO (0.1 mL) 중 (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노헵트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸) 메탄술포나미드 (42 mg)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1165]

LC/MS m/z = 559.2 [M+H]⁺.

[1166]

단계 H: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄 술포나미드 (화합물 120)

[1167]

2 N HCl /EtOH (1 mL/1 mL) 중 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술포나미드 (14 mg)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EA = 3/1)을 이용하여 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1168]

LC/MS m/z = 429.1 [M+H]⁺.

[1169]

표 17

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
120	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-시아노시클로프로필)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술포나미드	429.1

[1170]

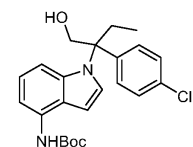
실시예 21

[1171]

N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술포나미드

[1172]

단계 A: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트



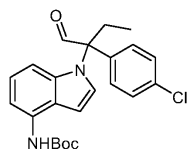
[1174]

테트라히드로푸란 (50 mL) 중 실시예 3 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (5 g, 11.3 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화알루미늄리튬 (644 mg, 16.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 조심스럽게 첨가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (30/1 → 10/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1175]

[1176] LC/MS $m/z = 359.9$ $[M-^t\text{Bu}+H]^+$.

[1177] 단계 B: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트

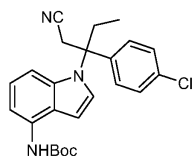


[1178]

[1179] 디클로로메탄 (30 mL) 중 단계 A로부터의 생성물 (2 g, 4.82 mmol)에 0°C에서 데스-마르틴 피아이오디난 (3.06 g, 7.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (30/1 → 15/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1180] LC/MS $m/z = 357.9$ $[M-^t\text{Bu}+H]^+$.

[1181] 단계 C: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트

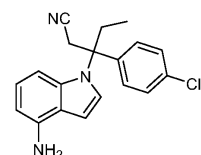


[1182]

[1183] THF (30 mL) 중 t-BuOK (683 mg, 6.10 mmol)의 현탁액에 -78°C에서 THF (5 mL) 중 토실메틸 이소시아나이드 (239 mg, 1.22 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 15 분 동안 교반한 다음, THF (10 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (419 mg, 1.02 mmol)의 용액으로 적가 처리하고, -78°C에서 1.5 시간 동안 교반을 지속하였다. 냉각된 반응 혼합물에 메탄올 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 짧은 실리카 겔 칼럼을 통해 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 MeOH (40 mL) 중에 용해시키고, 이어서 t-BuOK (137 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30 분 동안 환류하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 물 (50 mL) 중에 용해시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA (20/1 → 5/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1184] LC/MS $m/z = 446.1$ $[M+Na]^+$.

[1185] 단계 D: 3-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜탄니트릴



[1186]

[1187] 단계 C로부터의 생성물 (250 mg, 0.59 mmol) 및 4 N HCl / MeOH (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 9~10으로 조정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 무색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[1188] LC/MS $m/z = 324.1$ $[M+H]^+$.

[1189] 단계 E: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1190] 디클로로메탄 (15 mL) 중 단계 D로부터의 생성물 (170 mg, 0.52 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (105 mg, 1.04 mmol)의 용액에 실온에서 메탄술포닐 클로라이드 (89 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (3/1, v/v)로 용리시키

면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

- [1191] LC/MS $m/z = 402.1$ $[M+H]^+$.
- [1192] 실시예 21에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트, 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부타노에이트로 대체하여, 표 18의 화합물 123-126을 각각 제조하였다.
- [1193] 화합물 121 및 화합물 122를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [1194] 칼럼: 레지스셀(RegisCell)-OD
- [1195] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 60:40, 1.0 mL/min
- [1196] 칼럼 온도: 39.9℃
- [1197] 화합물 123을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [1198] 칼럼: AD-H
- [1199] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 55:45, 3.0 mL/min
- [1200] 칼럼 온도: 39.7℃
- [1201] 화합물 124 및 화합물 126을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [1202] 칼럼: OJ-H
- [1203] 이동상: A: n-헥산, B: EtOH, A:B = 70:30, 1.0 mL/min
- [1204] 칼럼 온도: 40℃

[1205] 표 18

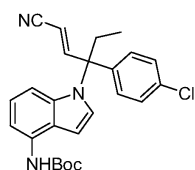
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
121	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.23 min)	402.1
122	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 3.32 min)	402.1
123	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.28 min)	403.1
124	B		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 4.77 min)	420.1
125	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-시아노부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 9.89 min)	420.1
126	A		N-(1-(1-시아노-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	436.1

[1206]

[1207] 실시예 22

[1208] (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 127)

[1209] 단계 A: (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트



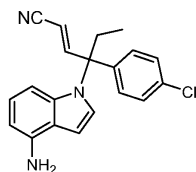
[1210]

[1211] 아세트니트릴 (15 mL) 중 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (145 mg, 0.76 mmol), LiCl (43 mg, 1.01 mmol) 및 DBU (255 mg, 1.01 mmol)의 혼합물에 아세트니트릴 (3 mL) 중 실시예 21 단계 B에 기재된 바와 같은 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (210 mg, 1.02 mmol)의 용액을 첨가하였다.

혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1212] LC/MS $m/z = 458.1$ $[M + Na]^+$.

[1213] 단계 B: (E)-4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴



[1214]

[1215] 단계 A로부터의 생성물 (177 mg, 0.406 mmol) 및 4 N HCl / MeOH (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1216] LC/MS $m/z = 336.1$ $[M + H]^+$.

[1217] 단계 C: (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1218] DCM (15 mL) 중 단계 B로부터의 화합물 (123 mg, 0.367 mmol) 및 NMM (74 mg, 0.734 mmol)의 혼합물에 메탄술폰포닐 클로라이드 (62 mg, 0.550 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1219] LC/MS $m/z = 436.1$ $[M + Na]^+$.

[1220] 실시예 22에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트를 tert-부틸 1-(2-(4-메톡시페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트, tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트, tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일카르바메이트로 대체하여, 표 19의 화합물 128-130을 각각 제조하였다. 실시예 22에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 디에틸 시아노메틸포스포네이트를 디에틸 1-시아노에틸포스포네이트로 대체하여 화합물 131을 제조하였다.

[1221] 표 19

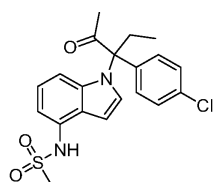
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
127	A		(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	414.1
128	A		(E)-N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	410.1
129	A		(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	415.1
130	A		(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	433.1
131	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-5-시아노헥스-4-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (Z 및 E)	428.1

[1222]

[1223] 실시예 23

[1224] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 132)

[1225] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소헥탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

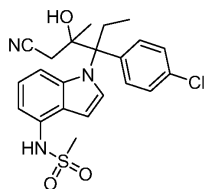


[1226]

[1227] THF (30 mL) 중 실시예 3 단계 C에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (1 g, 2.38 mmol)의 용액에 CH₃Li (3.2 mL, 4.76 mmol, 에테르 중 1.5 M)를 0℃에서 적가하고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (15/1 → 6/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1228] LC/MS m/z = 427.1 [M + Na]⁺.

[1229] 단계 B: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-히드록시-2-메틸펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드



[1230]

[1231] THF (20 mL) 중 아세토니트릴 (244 mg, 5.94 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.6 mL, 6.5 mmol, hexan 중 2.5 M)를 -78 °C에서 적가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후, THF (5 mL) 중 단계 A로부터의 생성물 (480 mg, 1.19 mmol)의 용액을 -78°C에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (15/1 → 4/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

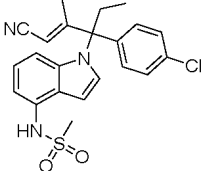
[1232] LC/MS m/z = 468.0 [M + Na]⁺.

[1233] 단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 132)

[1234] 디클로로메탄 (20 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (200 mg, 0.449 mmol), TFAA (283 mg, 1.35 mmol), 트리에틸아민 (136 mg, 1.35 mmol) 및 DMAP (165 mg, 1.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1235] LC/MS m/z = 450.0 [M + Na]⁺.

[1236] 표 20

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+Na] ⁺
132	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-메틸펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (E)	450.0

[1237]

[1238] 실시예 24

[1239] (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔이트릴 (화합물 133)

[1240] 실시예 22의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트를 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트, tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일카르바메이트로 대체하여, 화합물 133 및 화합물 134를 수득하였다.

[1241] 표 21

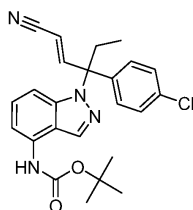
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
133	B		(E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴	337.1
134	B		(E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴	355.1

[1242]

[1243] 실시예 25

[1244] (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일(메틸술포닐) 카르바메이트 (화합물 135)

[1245] 단계 A: (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트

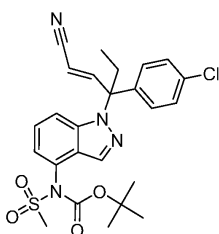


[1246]

[1247] MeCN (15 mL) 중 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (305 mg), LiCl (74 mg) 및 DBU (327 mg)의 혼합물에 MeCN (5 mL) 중 실시예 18 단계 F에 기재된 바와 같은 (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (600 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1248] LC/MS m/z = 437.1 [M+H]⁺.

[1249] 단계 B: N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)메탄술포아미드



[1250]

[1251] 무수 DMF (2 mL) 중 (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (50 mg, 1.19 mmol)의 용액을 NaH (9 mg, 오일 중 60 %)로 0℃에서 30 분 동안 처리하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (50 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 6/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1252] LC/MS m/z = 515.2 [M+H]⁺.

[1253] 표 22

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
135	A		N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드 (E)	515.2

[1254]

[1255] 실시예 26

[1256] (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-N-(메틸술폰닐)메탄술폰아미드 (화합물 136)

[1257] 실시예 22의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 C에서 (E)-4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴을 (E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴로 대체하여 화합물 136을 수득하였다.

[1258] 표 23

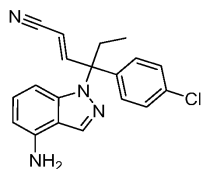
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
136	A		(E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-N-(메틸술폰닐)메탄술폰아미드	511.1

[1259]

[1260] 실시예 27

[1261] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드

[1262] 단계 A: (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴

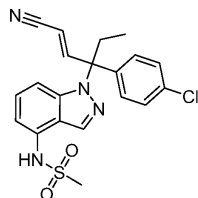


[1263]

[1264] 4 N HCl / MeOH 15 mL 중 실시예 25 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (500 mg)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA (30 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 9~10으로 조정하였다. 유기 층을 물 (10 mL), 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (H₂O - MeCN 중 0.05 % NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 표제 생성물을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[1265] LC/MS m/z = 337.2 [M+H]⁺.

[1266] 단계 B: (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄 술폰아미드



[1267]

[1268] DCM (5 mL) 중 (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴 (130 mg) 및 NMM (117 mg) 의 혼합물에 MsCl (53 mg)을 첨가하고, 이어서, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1269] LC/MS $m/z = 415.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1270] 단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드

[1271] EA (4 mL) 중 (E)-N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (60 mg) 및 10 % Pd/C의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1272] LC/MS $m/z = 417.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1273] 실시예 27에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 B에서 (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴을 (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-메톡시페닐)헥스-2-엔니트릴, (E)-4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴, (E)-4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)헥스-2-엔니트릴, (E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴, (E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-페닐헥스-2-엔니트릴, (E)-4-(4-아미노-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-엔니트릴로 대체하여, 화합물 139-145를 각각 제조하였다.

[1274] 화합물 137 및 화합물 138을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1275] 칼럼: AS-H

[1276] 이동상: A: CO_2 , B: MeOH, A:B = 60:40, 3.0 mL/min

[1277] 칼럼 온도: 38.8°C

[1278] 화합물 140을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1279] 칼럼: AD-H

[1280] 이동상: A: CO_2 , B: MeOH, A:B = 60:40, 3.0 mL/min

[1281] 칼럼 온도: 38.6°C

[1282] 화합물 141을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1283] 칼럼: AD-H

[1284] 이동상: A: CO_2 , B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 93:7, 2.97 mL/min

[1285] 칼럼 온도: 40.1°C

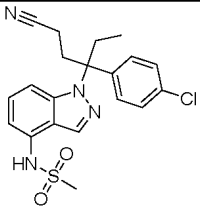
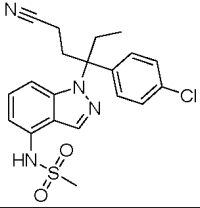
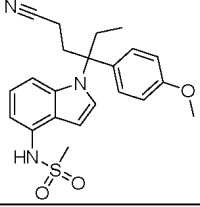
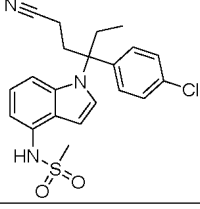
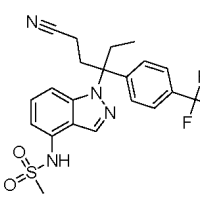
[1286] 화합물 142 및 화합물 144를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1287] 칼럼: AS-H

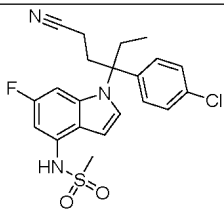
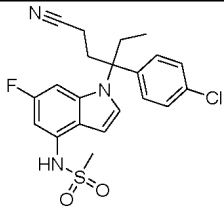
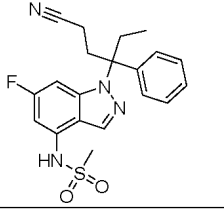
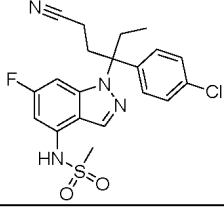
[1288] 이동상: A: CO_2 , B: MeOH, A:B = 50:50, 3.0 mL/min

[1289] 칼럼 온도: 39.9℃

[1290] 표 24

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
137	B		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.4 min)	417.2
138	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 3.94 min)	417.2
139	A		N-(1-(1-시아노-3-(4-메톡시페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	412.2
140	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.57 min)	416.1
141	A		N-(1-(1-시아노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 4.91 min)	451.1

[1291]

142	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.12 min)	434.1
143	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 2.85 min)	434.1
144	A		N-(1-(1-시아노-3-페닐펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	401.1
145	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜탄-3-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	435.1

[1292]

[1293]

실시예 28

[1294]

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 146)

[1295]

단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄-술폰아미드

[1296]

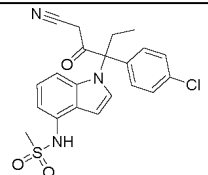
테트라히드로푸란 (3 mL) 중 아세트니트릴 (180 mg, 4.4 mmol)의 용액에 -78℃에서 BuLi (1.9 mL, 4.8 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 (3 mL) 중 실시예 3 단계 D에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (840 mg, 2.0 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액을 -78℃에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 추가로 1 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (5/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체 (거울상이성질체 A)로서 수득하였다.

[1297]

LC/MS m/z = 429.8[M+H]⁺.

[1298]

표 25

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
146	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	429.8

[1299]

[1300]

실시예 29

[1301]

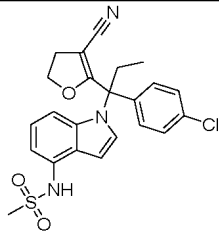
N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-4,5-디히드로푸란-2-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄-술폰아미드 (화합물

147)

[1302] DMF (2 mL) 중 실시예 28 단계 A에 기재된 바와 같은 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (50 mg, 0.116 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 0℃에서 NaH (9 mg, 0348 mmol, 오일 중 60 %)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 1,2-디브로모에탄 (22 mg, 0.116 mmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 추가로 1 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (5/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1303] LC/MS m/z = 456.1[M+H]⁺.

[1304] 표 26

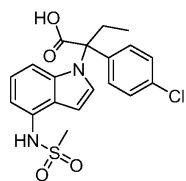
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
147	B		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-4,5-디히드로푸란-2-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	456.1

[1305]

[1306] 실시예 30

[1307] N-(2-클로로에틸)-2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드 (화합물 148)

[1308] 단계 A: 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄산

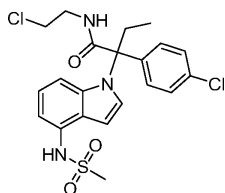


[1309]

[1310] 메탄올 (5 mL) 중 실시예 3 단계 C에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (840 mg, 2 mmol), 및 2 M LiOH (5 mL)의 혼합물을 50℃로 5 시간 동안 가열하였다. 반응물을 1M HCl을 사용하여 산성화시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (80 mL) 및 물 (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[1311] LC/MS 407.0 (M+1).

[1312] 단계 B: N-(2-클로로에틸)-2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드



[1313]

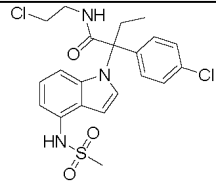
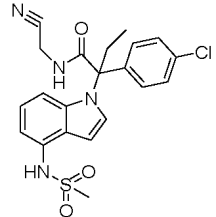
[1314] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 단계 A의 생성물 (40 mg, 0.1 mmol), HATU (57 mg, 0.15 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (26 mg, 0.2 mmol) 및 2-클로로에탄아민 (16 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 (이동상: 아세트니트릴/물 (0.03 % TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을

백색 무정형 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 467.9[M+H]^+$.

실시에 30 단계 B의 제조를 위한 동일한 절차에 따랐지만, 2-클로로에탄아민 대신에 2-아미노아세토니트릴을 사용하여, 표 27의 화합물 149를 수득하였다.

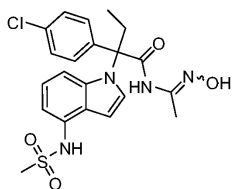
표 27

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
148	B		N-(2-클로로에틸)-2-(4-클로로페닐)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드 (거울상이성질체)	456.1
149	A		2-(4-클로로페닐)-N-(시아노에틸)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드	445.1

실시에 31

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 150)

단계 A: 2-(4-클로로페닐)-N-(1-(히드록시이미노)에틸)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드



THF (5 mL) 중 실시에 30 단계 A에 기재된 바와 같은 2-(4-클로로페닐)-2-[4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일]부탄산 (200 mg, 0.49 mmol)의 용액에 실온에서 EDCI (141 mg, 0.74 mmol), 트리에틸아민 (75 mg, 0.74 mmol) 및 HOBT (13 mg, 0.098 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15 분 동안 교반한 다음, N'-히드록시아세트아미드 (73 mg, 1.47 mmol)를 첨가하였다. 4 시간 후, 생성된 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)으로 희석하고, EA (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

단계 B: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

THF (5mL) 중 2-(4-클로로페닐)-N-(1-(히드록시이미노)에틸)-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드 (148 mg, 0.32 mmol)의 용액을 70°C에서 2 일 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (50 % EtOAc/헥산)에 의해 정제한 다음, 하기 키랄 분리 조건에 의해 단일 거울상이성질체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

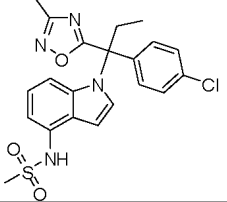
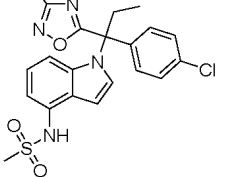
실시에 31의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 N'-히드록시아세트아미드아미드를 N'-히드록시프로피온아미드아미드로 대체하여 표제 화합물 151을 수득하였다.

화합물 150을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

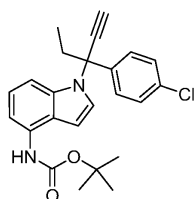
칼럼: OJ-H

이동상: A: n-헥산, B: EtOH(0.1%DEA), A:B =70:30, 1.0 mL/min

- [1330] 칼럼 온도: 40℃
- [1331] 화합물 151을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:
- [1332] 칼럼: AS-H
- [1333] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%DEA), A:B = 70:30, 3.0 mL/min
- [1334] 칼럼 온도: 39.8℃
- [1335] 표 28

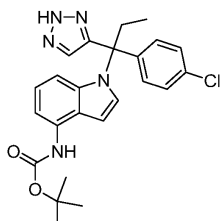
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
150	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 13.95 min)	445.1
151	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.84 min)	458.9

- [1336]
- [1337] 실시예 32
- [1338] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 152)
- [1339] 단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트



- [1340]
- [1341] MeOH (10 mL) 중 실시예 21 단계 B에 기재된 바와 같은 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (500 mg, 1.21 mmol), 및 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (244 mg, 1.27 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-30 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

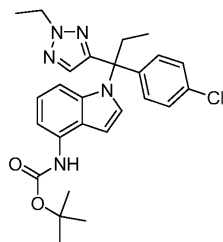
- [1342] 단계 B: tert-부틸 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일카르바메이트



- [1343]
- [1344] 트리메틸실릴 아지드 (3 mL) 중 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (200 mg, 0.5 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 염수 (10 mL)로 희석하고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진

공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (75 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

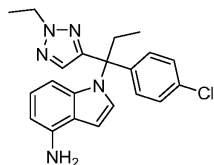
[1345] 단계 C: tert-부틸 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일카르바메이트



[1346]

[1347] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (150 mg, 0.33 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (91 mg, 0.66 mmol) 및 아이오도에탄 (62 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (10 mL)으로 희석하고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (50 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1348] 단계 D: 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-아민



[1349]

[1350] 실시예 14의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 G에서 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산을 tert-부틸 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1351] 단계 E: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 152)

[1352] 실시예 14의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 사용하였지만, 단계 K에서 메틸 2-(4-아미노-6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트를 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-아민으로 대체하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1353] 표 29

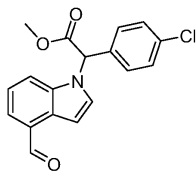
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
152	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	480.1

[1354]

[1355] 실시예 33

[1356] 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술폰닐)에틸)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (화합물 153)

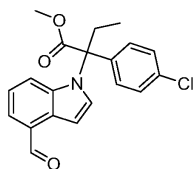
[1357] 단계 A: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-포르밀-1H-인돌-1-일)아세테이트



[1358]

[1359] DMF (50 mL) 중 1H-인돌-4-카르보알데히드 (2.0 g, 13.79 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (0.66 g, 16.55 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30 분 동안 교반한 후, DMF (20 mL) 중 메틸 2-브로모-2-(4-클로로페닐)-아세테이트 (4.67 g, 17.92 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-20 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

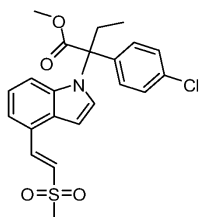
[1360] 단계 B: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-포르밀-1H-인돌-1-일)부타노에이트



[1361]

[1362] THF (60 mL) 및 HMPA (15 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-포르밀-1H-인돌-1-일)아세테이트 (2.34 g, 7.17 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 M, 11.0 mL, 11 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 후, 아이오도에탄 (1.23 g, 7.88 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 추가로 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (120 mL)로 희석한 다음, 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-15 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1363] 단계 C: (E)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술포닐)비닐)-1H-인돌-1-일)부타노에이트



[1364]

[1365] 실온에서 CH₃CN (30 mL) 중 디에틸 메틸술포닐메틸포스포네이트 (1.05 g, 4.56 mmol)의 용액에 LiCl (0.16 g, 3.80 mmol) 및 DBU (2.40 g, 9.56 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, CH₃CN (10 mL) 중 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-포르밀-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (1.35 g, 3.80 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 유기 층을 물 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-30 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

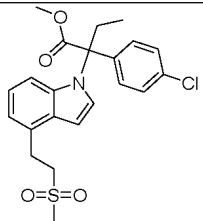
[1366] LC/MS m/z = 432.0[M+H]⁺.

[1367] 단계 D: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)-1H-인돌-1-일) 부타노에이트

[1368] EtOAc (50 mL) 중 (E)-메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술포닐)비닐)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (1.18 g, 2.73 mmol)의 용액에 Pd/C (탄소 상 10 %, 0.2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-30 % EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1369] LC/MS m/z = 434.1[M+H]⁺.

[1370] 표 30

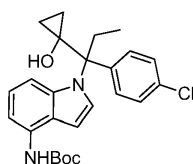
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
153	A		메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(2-(메틸술폰닐)에틸)-1H-인돌-1-일)부타노에이트	434.1

[1371]

[1372] 실시예 34

[1373] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 154)

[1374] 단계 A: tert-부틸 1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일카르바메이트

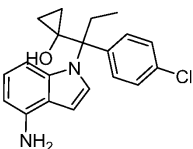


[1375]

[1376] THF (20 mL) 중 실시예 3 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 2-{4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1H-인돌-1-일}-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (0.44 g, 1 mmol)의 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 (0.3 g, 1 mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 에테르 중 에틸마그네슘 브로마이드 3 N (1.8 mL, 5 mmol)을 시린지 펌프를 통해 1 시간에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 추가로 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 최종 혼합물을 EA로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하고, EA 및 DCM으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬-크로마토그래피 (헥산/EA 95:5 → EA를 사용하여 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1377] LC/MS m/z = 441.0[M+H]⁺.

[1378] 단계 B: 1-(1-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-1-(4-클로로페닐)프로필)시클로프로판올



[1379]

[1380] 단계 A로부터의 화합물 (96 mg, 0.22 mmol)을 10 mL 4N HCl/MeOH 용액으로 밤새 처리하였다. 용매를 감압에 의해 제거하여 백색 생성물을 수득하였다.

[1381] LC/MS m/z = 341.0[M+H]⁺.

[1382] 단계 C: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일) 메탄 술폰아미드

[1383] DCM (5 mL) 중 단계 B로부터의 화합물 (83 mg, 0.22 mmol) 및 NMM (44 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 메틸술폰닐 클로라이드 (37 mg, 0.3 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1384] LC/MS m/z = 419.1[M+H]⁺.

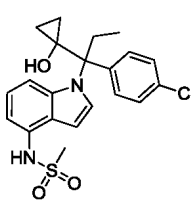
[1385] 화합물 154를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1386] 칼럼: OD-H

[1387] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1388] 칼럼 온도: 40.2°C

[1389] 표 31

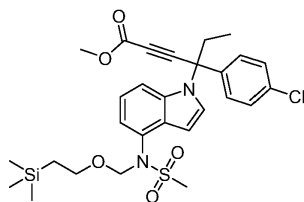
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
154	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(1-히드록시시클로프로필)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.32 min)	419.1

[1390]

[1391] 실시예 35

[1392] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1393] 단계 A: 메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미도)-1H-인돌-1-일)헥스-2-이노에이트

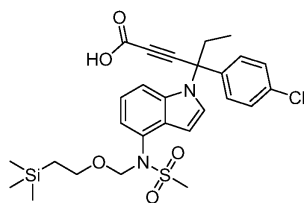


[1394]

[1395] 건조 THF (10 mL) 중 실시예 55 단계 A에 기재된 바와 같은 화합물 N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드 (2.9 g, 5.6 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 -78°C에서 BuLi (4.5 mL, 11.2 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 메틸 카본클로리데이트 (0.88 mL, 6.2 mmol)를 -78°C에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 2 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH₄Cl (10 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1396] LC/MS m/z = 597.0 [M+Na]⁺.

[1397] 단계 B: 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미도)-1H-인돌-1-일)헥스-2-인산



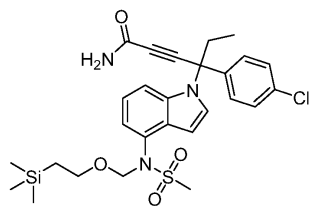
[1398]

[1399] MeOH (5 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (100 mg, 0.17 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 H₂O (1 mL), LiOH (72 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 H₂O (5 mL)로 용해시키고, 1M HCl을 사용하여 pH = 4로 조정한다. 다음, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

다.

LC/MS $m/z = 583.0$ $[M+Na]^+$.

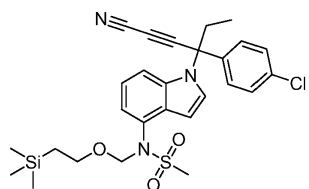
단계 C: 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)헥스-2-인아미드



DMF (5 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (40 mg, 0.071 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 DIPEA (18 mg, 0.142 mmol), HATU (40 mg, 0.11 mmol), NH_4Cl (38 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 H_2O (20 mL)로 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용-TLC (EA/PE = 2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 582.0$ $[M+Na]^+$.

단계 D: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸 실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



피리딘 (5 mL) 중 단계 C로부터의 생성물 (20 mg, 0.036 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 $POCl_3$ (0.05 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 콤비플래쉬 (이동상: MeOH/ H_2O (NH_4HCO_3 0.08 %))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 564.0$ $[M+Na]^+$.

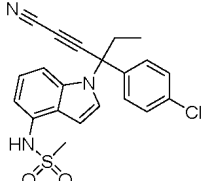
단계 E: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

EtOH (2 mL) 중 단계 D로부터의 생성물 (15 mg, 0.028 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액에 2N HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 콤비플래쉬 (이동상: MeOH/ H_2O (NH_4HCO_3 0.08 %))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 412.1$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.62 (br, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

표 53

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
155	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노헨트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	412.1

[1413]

[1414]

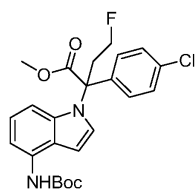
실시예 36

[1415]

메틸 2-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트 (화합물 156)

[1416]

단계 A: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)-4-플루오로부타노에이트



[1417]

[1418]

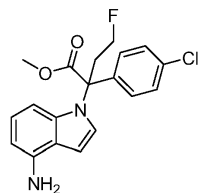
질소 분위기 하에 무수 DMF (3 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60 % 분산액) (22 mg, 0.55 mmol)의 현탁액에 무수 DMF (2 mL) 중 실시예 2 단계 B에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (207 mg, 0.5 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 1-플루오로-2-아이오도에탄 (17.4 mg, 1 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1419]

LC/MS m/z = 405.1[M+H]⁺.

[1420]

단계 B: 메틸 2-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)-4-플루오로부타노에이트



[1421]

[1422]

단계 A로부터의 생성물 (100 mg, 0.217 mmol) 및 4 N HCl / MeOH (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1423]

LC/MS m/z = 361.1[M+H]⁺.

[1424]

단계 C: 메틸 2-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트

[1425]

DCM (7 mL) 중 단계 B로부터의 화합물 (68 mg, 0.189 mmol) 및 NMM (38 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 메틸술폰닐 클로라이드 (32 mg, 0.283 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1426]

LC/MS m/z = 439.0[M+H]⁺.

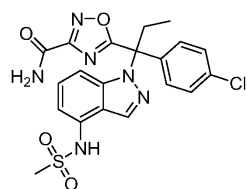
[1427] 표 33

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
156	A		메틸 2-(4-클로로페닐)-4-플루오로-2-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트	439.0

[1428]

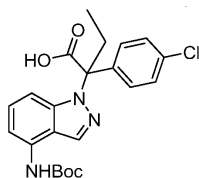
[1429] 실시예 37

[1430] 5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복사미드



[1431]

[1432] 단계 A: 2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부탄산

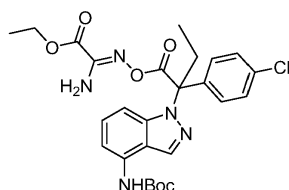


[1433]

[1434] 실시예 18 단계 D에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐) 부타노에이트 (0.5 g, 1.13 mmol) (거울상이성질체 A 중간체)를 1,4-디옥산 (1.0 mL) 및 물 (0.25 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 이어서 LiOH (0.27 g, 11.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 (20 mL) 중에 용해시키고, 1 N 수성 HCl 용액 (11.3 mL)으로 산성화시켜 백색 침전물을 수득하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1435] LC/MS m/z = 430.1[M+H]⁺.

[1436] 단계 B: 에틸 2-아미노-2-(((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노일)옥시)이미노)아세테이트

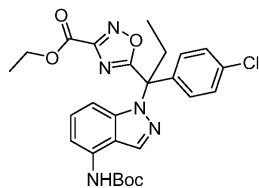


[1437]

[1438] DCM (1.5 mL) 중 상기 단계 A로부터의 2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)부탄산 (0.16 g, 0.37 mmol)의 현탁액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.13 g, 0.78 mmol)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 혼합물을 실온에서 7.5 시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 2-옥스이미노옥사메이트 (0.13 g, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 아세트니트릴 및 물의 혼합물 중에 재용해시키고, 동결건조로 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1439] LC/MS m/z = 544.1[M+H]⁺.

[1440] 단계 C: 에틸 5-(1-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1H-인다졸-1-일)-1-(4-클로로페닐)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트

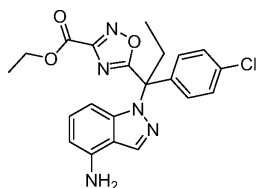


[1441]

[1442] 피리딘 (9.0 mL) 중 상기 단계 B로부터의 생성물 (0.18 g, 0.33 mmol)의 용액에 옥시염화인 (0.25 g, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 7 시간 동안 가열하고, 35℃에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼에 의해 헥산 중 0-50 % 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

[1443] LC/MS m/z = 526.1[M+H]⁺.

[1444] 단계 D: 에틸 5-(1-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-1-(4-클로로페닐)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트

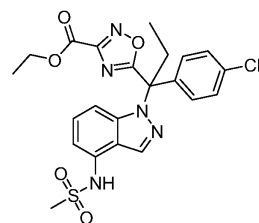


[1445]

[1446] DCM (1.0 mL) 중 상기 단계 C로부터의 생성물 (0.083 g, 0.16 mmol) 및 아니솔 (0.068 g, 0.63 mmol)의 용액에 TFA (0.18 g, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 아세트니트릴 및 물의 혼합물에 재용해시키고, 이어서 1 N HCl 수용액 (0.16 mL)을 첨가하였다. 용액을 동결건조로 건조시켜 조 표제 화합물을 수득하였다.

[1447] LC/MS m/z = 426.1[M+H]⁺.

[1448] 단계 E: 에틸 5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트



[1449]

[1450] DCM (1.0 mL) 중 상기 단계 D로부터의 생성물 (0.080 g, 0.17 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (0.035 g, 0.35 mmol)의 용액에 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (0.019 g, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산/물로 희석하고, TFA로 산성화시키고, RP-HPLC 상에서 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1451] LC/MS m/z = 504.1[M+H]⁺.

[1452] 단계 F: 5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복사이드

[1453] 상기 단계 E로부터의 생성물 (0.015 g, 0.030 mmol)을 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액 (2.6 mL) 중에 용해시켰

다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산/물 중에 용해시키고, TFA를 사용하여 산성화시키고, RP-HPLC 상에서 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 475.0[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H); 6.48-6.45 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.04 (s, 3 H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

표 34

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
157	B		5-(1-(4-클로로페닐)-1-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미드 (거울상이성질체)	475.0

실시예 38

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄 술폰아미드

피리딘 (1.0 mL) 중 상기 실시예 37 단계 F로부터의 생성물 (6.8 mg, 0.014 mmol)의 용액에 0°C에서 $POCl_3$ (32.8 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디옥산/물로 희석하고, TFA로 산성화시키고, RP-HPLC 상에서 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 457.1[M+H]^+$.

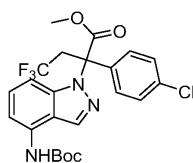
표 35

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
158	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(3-시아노-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	457.1

실시예 39

N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 159)

단계 A: 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)-4,4,4-트리플루오로부타노에이트

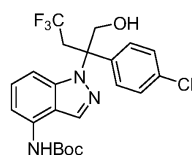


병 플라스크에 0°C에서 NaH (580 mg, 14.4 mmol, 오일 중 60 %)에 이어서 THF (40 mL) 중 실시예 18 단계 C에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (3 g, 7.22 mmol), 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (3.35 g, 14.4 mmol)의 용액을 채웠다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액 (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층

을 염수 (15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 498.1[M+H]^+$.

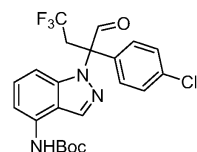
단계 B: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-4,4,4-트리플루오로-1-히드록시부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트



THF (5 mL) 중 단계 A의 생성물 (300 mg, 0.6 mmol)의 용액에 0°C에서 $LiAlH_4$ (38 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, H_2O (5 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:3)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 470.1[M+H]^+$.

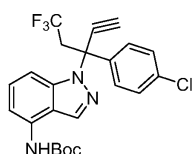
단계 C: tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-4,4,4-트리플루오로-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트



DCM (5 mL) 중 단계 B의 생성물 (200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 데스-마틴 피아이오디난 (350 mg, 0.84 mmol)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 다음, 물 (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 468.2[M+H]^+$.

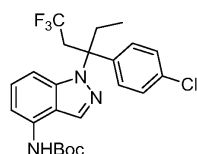
단계 D: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-5,5,5-트리플루오로펜트-1-인-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트



메탄올 (5 mL) 중 단계 C의 생성물 (120 mg, 0.25 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (69 mg, 0.5 mmol), 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (96 mg, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물에 H_2O (10 mL)를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 464.1[M+H]^+$.

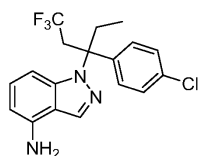
단계 E: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트



[1483] 에탄올 (3 mL) 중 단계 D의 생성물 (100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 H₂ 분위기 하에 2 시간 동안 실온에서 PtO₂ (10 mg, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1484] LC/MS m/z = 468.1[M+H]⁺.

[1485] 단계 F: 1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-아민



[1486]

[1487] 단계 E의 생성물 (80 mg, 0.17 mmol) 및 4 N HCl / MeOH (2 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1488] LC/MS m/z = 368.1[M+H]⁺.

[1489] 단계 G: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄 술폰아미드

[1490] DCM (3 mL) 중 단계 F의 생성물 (50 mg, 0.13 mmol) 및 NMM (31 mg, 0.3 mmol)의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (20 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (이동상: 아세트니트릴/물 (0.03 % TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1491] LC/MS m/z = 446.1[M+H]⁺.

[1492] 표 36

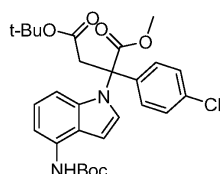
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
159	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1,1,1-트리플루오로펜탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	446.1

[1493]

[1494] 실시예 40

[1495] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1496] 단계 A: 4-tert-부틸 1-메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)숙시네이트



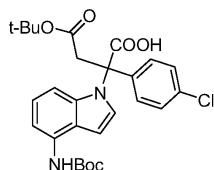
[1497]

[1498] THF (10 mL) 중 실시예 2 단계 B에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인다졸-1-일)-2-(4-클로로페닐)아세테이트 (2 g, 4.83 mmol), 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (1.4 g, 7.25 mmol)의 용액을 NaH (290 mg, 7.25 mmol, 오일 중 60 %)에 0°C에서 적가하고, 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서

건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA = 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1499] LC/MS $m/z = 529.2[M+H]^+$.

[1500] 단계 B: 4-tert-부톡시-2-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)-4-옥소부탄산

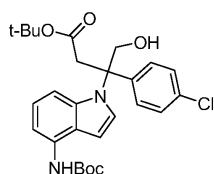


[1501]

[1502] 단계 A의 생성물 (1.8 g, 3.4 mmol) 및 3 N LiOH (410 mg, 17 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 1 M HCl을 사용하여 6-7로 조정하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1503] LC/MS $m/z = 515.2[M+H]^+$.

[1504] 단계 C: tert-부틸 3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-4-히드록시부타노에이트

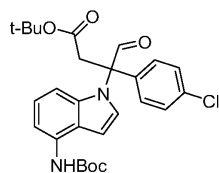


[1505]

[1506] DME (15 mL) 중 단계 B의 생성물 (1.5 g, 2.9 mmol) 및 NMM (590 mg, 5.83 mmol)의 혼합물에 이소부틸 카르보노클로리데이트 (793 mg, 5.83 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 30 분 동안 교반한 후, NaBH₄를 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 1 시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액 (10 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EA = 3:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1507] LC/MS $m/z = 501.2[M+H]^+$.

[1508] 단계 D: tert-부틸 3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-4-옥소부타노에이트

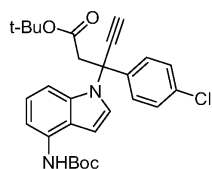


[1509]

[1510] DCM (10 mL) 중 단계 C의 생성물 (1.2 g, 2.4 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (2.03 g, 4.8 mmol)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1511] LC/MS $m/z = 499.2[M+H]^+$.

[1512] 단계 E: tert-부틸 3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜트-4-이노에이트

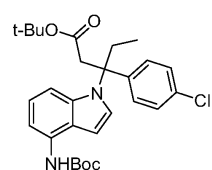


[1513]

[1514] MeOH (10 mL) 중 단계 D의 생성물 (750 mg, 1.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) 및 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (576 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물에 H_2O (10 mL)를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:8)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[1515] LC/MS $m/z = 495.2[M+H]^+$.

[1516] 단계 F: tert-부틸 3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐) 펜타노에이트

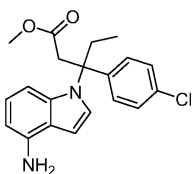


[1517]

[1518] 에탄올 (3 mL) 중 단계 E의 생성물 (150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 H_2 분위기 하에 2 시간 동안 실온에서 PtO_2 (6.8 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1519] LC/MS $m/z = 499.2[M+H]^+$.

[1520] 단계 G: 메틸 3-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)펜타노에이트

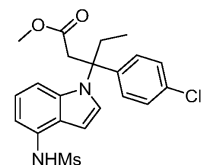


[1521]

[1522] 단계 F의 생성물 (120 mg, 0.24 mmol) 및 4 N HCl / MeOH (2 mL)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1523] LC/MS $m/z = 357.1[M+H]^+$.

[1524] 단계 H: 메틸 3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜타노에이트



[1525]

[1526] DCM (3 mL) 중 단계 G의 생성물 (75 mg, 0.21 mmol) 및 NMM (42 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 메탄술포닐 클로라이드 (36 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 3/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1527] LC/MS $m/z = 435.1[M+H]^+$.

[1528] 단계 I: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1529] THF (5 mL) 중 단계 H의 생성물 (60 mg, 0.138 mmol)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄ (10.4 mg, 0.276 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, H₂O (2 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EA/PE = 1:3)에 의해 정제하여 표제 라세미 화합물을 수득하였다. 라세미 화합물을 AS-H 칼럼 (50 % EtOH/CO₂, 4.6 x 250 mm, 39.3℃)을 사용하여 키랄 SFC 분리를 수행하여 2개의 분리된 거울상이성질체를 수득하였다.

[1530] LC/MS m/z = 406.9[M+H]⁺.

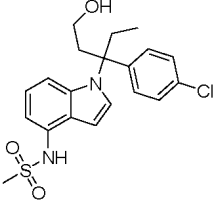
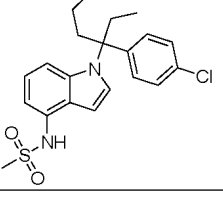
[1531] 화합물 160 및 화합물 161을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1532] 칼럼: AS-H

[1533] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1% DEA), A:B = 55:45, 3.0 mL/min

[1534] 칼럼 온도: 40.2℃

[1535] 표 37

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
160	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 2.67 min)	406.9
161	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 3.22 min)	406.9

[1536]

[1537] 실시예 41

[1538] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1539] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1540] DCM (5 mL) 중 실시예 40 단계 I에 기재된 바와 같은 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (20 mg, 0.05 mmol)의 용액에 0℃에서 DAST (16 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 염화암모늄 (5 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 정제용 HPLC (이동상: 아세토니트릴/물 (0.03 % TFA))에 의해 정제하여 표제 라세미 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 라세미 화합물을 IC (30% MeOH (0.1% DEA)/CO₂, 4.6 x 250 mm, 41℃)를 사용하여 키랄 SFC 분리를 수행하여 2개의 분리된 거울상이성질체를 수득하였다.

[1541] LC/MS m/z = 409.1[M+H]⁺.

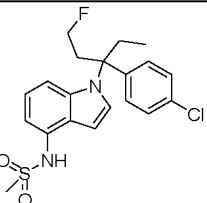
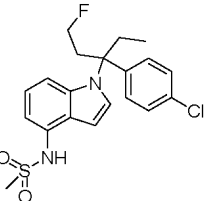
[1542] 화합물 162 및 화합물 163을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1543] 칼럼: IC

[1544] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1%EDA), A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1545] 칼럼 온도: 39.1℃

[1546] 표 38

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
162	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.5 min)	409.1
163	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-플루오로펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 4.16 min)	409.1

[1547]

[1548] 실시예 42

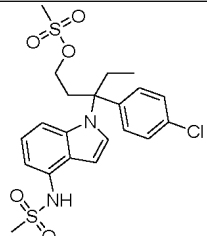
[1549] 3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술포네이트 (화합물 164)

[1550] 단계 A: 3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술포네이트

[1551] DCM (3 mL) 중 실시예 40 단계 I에 기재된 바와 같은 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-히드록시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (20 mg, 0.05 mmol), 및 NMM (10 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (7 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (PE/EA = 4/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1552] LC/MS m/z = 485.1[M+H]⁺.

[1553] 표 39

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
164	A		3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술포네이트	485.1

[1554]

[1555] 실시예 43

[1556] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 165)

[1557] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

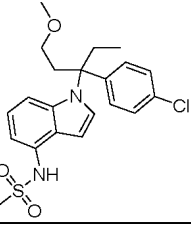
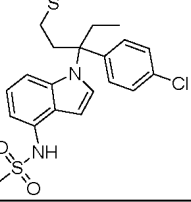
[1558] 메탄올 (2 mL) 중 실시예 40 단계 I에 기재된 바와 같은 3-(4-클로로페닐)-3-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)펜틸 메탄술포네이트 (10 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 실

온에서 CH_3ONa (21 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 40°C 로 2 시간 동안 가열하였다. 용액을 포화 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (이동상: 아세토니트릴/물 (0.03 % TFA))에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 421.1[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 43의 제조를 위한 동일한 절차에 따랐지만, 나트륨 메탄티올레이트를 사용하여 표 40의 화합물 166을 수득하였다.

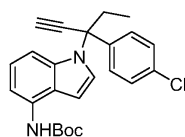
표 40

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
165	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1- 메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4- 일)메탄술폰아미드	421.1
166	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-1- (메틸티오)펜탄-3-일)-1H-인돌-4- 일)메탄술폰아미드	437.1

실시예 44

메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)헥사노에이트 (화합물 167)

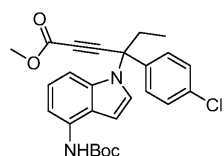
단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트



메탄올 (10 mL) 중 실시예 21 단계 B에 기재된 바와 같은 tert-부틸 (1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)카르바메이트 (412 mg, 1 mmol), 및 K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol)의 혼합물에 실온에서 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 (230 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (20/1 \rightarrow 10/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 352.9[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$.

단계 B: 메틸 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-이노에이트

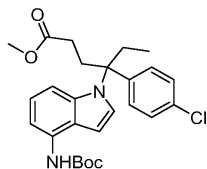


테트라히드로푸란 (10 mL) 중 단계 A의 생성물 (436.5 mg, 1.07 mmol)의 용액에 -78°C 에서 BuLi (0.9 mL, 2.25 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였다. -78°C 에서 30 분 동안 교반한 후, 메틸 카본클로리데이트 (121 mg, 1.28

mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반한 다음, 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (20/1 \rightarrow 10/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1572] LC/MS $m/z = 410.9[\text{M}-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

[1573] 단계 C: 메틸 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트

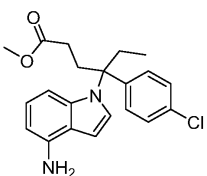


[1574]

[1575] 단계 B의 생성물 (200 mg, 0.43 mmol), PtO_2 (10 mg, 0.043 mmol) 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물을 3회 탈기하고, 수소로 다시 채웠다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1576] LC/MS $m/z = 414.9[\text{M}-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

[1577] 단계 D: 메틸 4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트



[1578]

[1579] 단계 C의 생성물 (190 mg, 0.4 mmol) 및 MeOH/HCl (2 mL, 4 M)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1580] LC/MS $m/z = 371.1[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1581] 단계 E: 메틸 4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트

[1582] 디클로로메탄 (3 mL) 중 단계 D의 생성물 (100 mg, 0.27 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (41 mg, 0.4 mmol)의 용액에 실온에서 메탄술포닐 클로라이드 (40 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (4/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

[1583] LC/MS $m/z = 471.0[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[1584] 실시예 44의 제조를 위한 동일한 절차에 따랐지만, 단계 A에서 tert-부틸 (1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)카르바메이트를 사용하여 표 41의 화합물 168을 수득하였다.

[1585] 표 41

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
167	A		메틸 4-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥사노에이트	449.1
168	A		메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥사노에이트	450.1

[1586]

[1587] 실시예 45

[1588] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1589] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1590] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 실시예 44 단계 E에 기재된 바와 같은 메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)헥사노에이트 (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화알루미늄리튬 (2.5 mg, 0.0675 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL)을 반응 혼합물에 조심스럽게 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (2/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1591] LC/MS m/z = 421.0[M+H]⁺.

[1592] 화합물 169를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1593] 칼럼: OD-H

[1594] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1595] 칼럼 온도: 39.9℃

[1596] 표 42

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
169	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.49 min)	421.0

[1597]

[1598] 실시예 46

[1599] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 170)

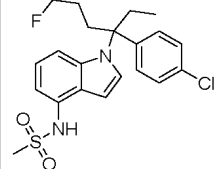
[1600] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1601] 디클로로메탄 (2 mL) 중 실시예 45 단계 A에 기재된 바와 같은 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-히드록시헥산-3-일)-

1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (21 mg, 0.05 mmol)의 용액에 -78℃에서 DAST (16 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 3 시간 동안 교반한 다음, 메탄올 (0.5 mL)로 킨칭하였다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (2/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

LC/MS m/z = 444.7[M + Na]⁺.

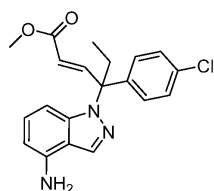
표 43

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+Na] ⁺
170	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	444.7

실시예 47

(E)-메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥스-2-에노에이트 (화합물 171)

단계 A: (E)-메틸 4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-에노에이트



4 N HCl / MeOH 15 mL 중 실시예 22 단계 A에 기재된 바와 같은 메틸 (E)-tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)-1-시아노펜트-1-엔-3-일)-1H-인다졸-4-일카르바메이트 (500 mg)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA (30 mL) 중에 용해시키고, pH 값을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 9 ~ 10으로 조정하였다. 유기 층을 물 (10 mL), 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (H₂O - MeCN 중 0.05 % NH₄HCO₃)에 의해 정제하여 표제 생성물을 연갈색 고체로서 수득하였다.

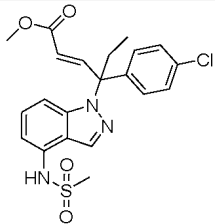
LC/MS m/z = 370.2[M + H]⁺.

단계 B: (E)-메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥스-2-에노에이트

DCM (5 mL) 중 (E)-메틸 4-(4-아미노-1H-인다졸-1-일)-4-(4-클로로페닐)헥스-2-에노에이트 (120 mg) 및 NMM (98 mg)의 혼합물에 MsCl (45 mg)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS m/z = 448.2[M + H]⁺.

[1614] 표 44

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
171	B		(E)-메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥스-2-에노에이트	448.2

[1615]

[1616] 실시예 48

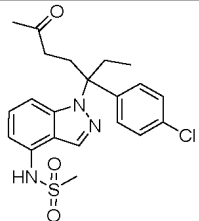
[1617] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-옥소헵탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 172)

[1618] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-옥소헵탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드

[1619] 무수 THF 2 mL 중 실시예 44 단계 E에 기재된 바와 같은 메틸 4-(4-클로로페닐)-4-(4-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-1-일)헥사노에이트 (50 mg)의 혼합물에 CH₃Li (에테르 중 1.5 M, 0.2 mL)를 0℃에서 적가하고, 30 분 동안 교반하였다. 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (H₂O - MeCN 중 0.05 % TFA)에 의해 정제하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1620] LC/MS m/z = 434.1[M + H]⁺.

[1621] 표 45

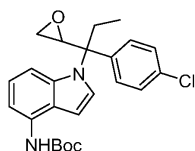
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
172	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6-옥소헵탄-3-일)-1H-인다졸-4-일)메탄술폰아미드	434.1

[1622]

[1623] 실시예 49

[1624] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-1-메톡시헵탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 173)

[1625] 단계 A: tert-부틸 (1-(1-(4-클로로페닐)-1-(옥시란-2-일)프로필)-1H-인돌-4-일)카르바메이트



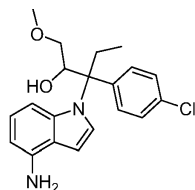
[1626]

[1627] 0℃에서 DMSO (15 mL) 중 NaH (41 mg, 0.764 mmol, 오일 중 60 %)의 용액에 트리메틸술포소늄 아이오다이드 (235 mg, 1.07 mmol)를 수 부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 혼합물이 투명해질 때까지 실온에서 교반하였다. THF (15 mL) 중 실시예 21 단계 B에 기재된 바와 같은 tert-부틸 1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (210 mg, 0.509 mmol)의 용액에 상부 용액을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 3/1, v/v)를 사용하

여 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 448.9[M + Na]^+$.

단계 B: 3-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-3-(4-클로로페닐)-1-메톡시펜탄-2-올



MeOH (3 mL) 중 단계 A로부터의 생성물 (60 mg, 0.140 mmol)의 용액에 MeONa (15 mg, 0.281 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 용액을 제거하고, 잔류물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (1/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 359.1[M + H]^+$.

단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드

DCM (8 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (39 mg, 0.108 mmol) 및 NMM (22 mg, 0.216 mmol)의 혼합물에 메틸술폰닐 클로라이드 (18 mg, 0.163 mmol)를 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (1/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 무정형 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 437.1[M + H]^+$.

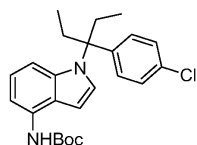
표 46

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M + H]^+$
173	B		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-히드록시-1-메톡시펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	437.1

실시예 50

N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 174)

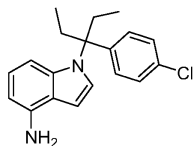
단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트



실시예 44 단계 A에 기재된 바와 같은 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (100 mg, 0.245 mmol), PtO_2 (5.5 mg, 0.0245 mmol), 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물을 3회 탈기하고, 디수소로 다시 채웠다. 혼합물을 디수소 분위기 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 357.0[M - tBu + H]^+$.

[1644] 단계 B: 1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-아민



[1645]

[1646] 단계 A의 생성물 (90 mg, 0.218 mmol) 및 MeOH/HCl (2 mL, 4 M)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1647] LC/MS $m/z = 313.1[M+H]^+$.

[1648] 단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1649] 디클로로메탄 (2 mL) 중 단계 B의 생성물 (50 mg, 0.16 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (32 mg, 0.32 mmol)의 용액에 실온에서 메탄술폰닐 클로라이드 (23 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (2/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[1650] LC/MS $m/z = 391.0[M+H]^+$.

[1651] 표 47

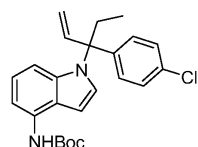
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
174	B		N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	391.0

[1652]

[1653] 실시예 51

[1654] N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 175)

[1655] 단계 A: tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트

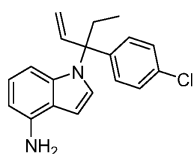


[1656]

[1657] 실시예 44 단계 A에 기재된 바와 같은 tert-부틸 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일카르바메이트 (100 mg, 0.245 mmol), 린들라 촉매 (10 mg), 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물을 3회 탈기하고, 수소로 다시 채웠다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1658] LC/MS $m/z = 355.0[M-tBu+H]^+$.

[1659] 단계 B: 1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-아민



[1660]

[1661] 단계 A의 생성물 (95 mg, 0.232 mmol) 및 MeOH/HCl (4 mL, 2M)의 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다.

휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

[1662] LC/MS $m/z = 311.1 [M+H]^+$.

[1663] 단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1664] 디클로로메탄 (2 mL) 중 단계 B의 생성물 (40 mg, 0.128 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (26 mg, 0.256 mmol)의 용액에 실온에서 메탄술폰일 클로라이드 (18 mg, 0.192 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 PREP-TLC에 의해 PE/EA (3/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[1665] LC/MS $m/z = 388.9 [M+H]^+$.

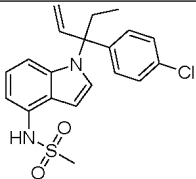
[1666] 화합물 175를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1667] 칼럼: AD-H

[1668] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1669] 칼럼 온도: 38.6°C

[1670] 표 48

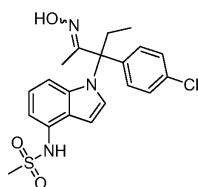
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
175	B		N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-엔-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체 B, r.t. = 4.33 min)	388.9

[1671]

[1672] 실시예 52

[1673] N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (화합물 176)

[1674] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-(히드록시이미노)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드



[1675]

[1676] EtOH (5 mL) 중 실시예 23 단계 A에 기재된 바와 같은 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (200 mg, 0.49 mmol)의 용액에 히드록실아민 히드로클로라이드 (68 mg, 0.99 mmol) 및 K₂CO₃ (137 mg, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 130°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 유기 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (10/1 → 5/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

[1677] LC/MS $m/z = 441.9 [M+Na]^+$.

[1678] 단계 B: N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1679] MeOH (10 mL) 중 단계 A로부터의 생성물 (68 mg, 0.162 mmol) 및 라니-Ni (1 mg)의 혼합물을 3회 공기 퍼징하

고, 이어서 H_2 로 다시 채웠다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

LC/MS $m/z = 406.0$ $[M+H]^+$.

화합물 176을 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

칼럼: AS-H

이동상: A: CO_2 , B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min

칼럼 온도: 39.8°C

실시에 39에 기재된 절차를 사용하였지만, 단계 A에서 N-(1-(3-(4-클로로페닐)-2-옥소펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드를 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드로 대체하여, 표 49의 화합물 177을 제조하였다.

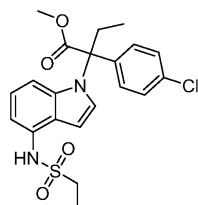
표 49

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
176	A		N-(1-(2-아미노-3-(4-클로로페닐)펜탄-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (부분입체이성질체 B, r.t. = 4.67 min)	406.0
177	B		N-(1-(1-아미노-2-(4-클로로페닐)부탄-2-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드	392.2

실시예 53

N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)에탄술폰아미드 (화합물 178)

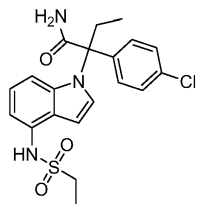
단계 A: 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(에틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부타노에이트



에탄술폰일 클로라이드 (0.26 g, 2 mmol)를 0°C에서 DCM (8 mL) 중 실시예 3 단계 B에 기재된 바와 같은 메틸 2-(4-아미노-1H-인돌-1-일)-2-(4-클로로페닐)부타노에이트 (0.58 g, 1.7 mmol), 및 4-메틸모르폴린 (0.25 g, 2.5 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 30 분 후, 에탄술폰일 클로라이드의 추가의 부분 (0.1 g, 1 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 DCM과 포화 수성 염화암모늄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 2 : 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 435.1$ $[M+H]^+$.

[1694] 단계 B: 2-(4-클로로페닐)-2-(4-(에틸술폰아미도)-1H-인돌-1-일)부탄아미드



[1695]

[1696] 상기 단계 A로부터의 생성물 (0.43 g, 1.0 mmol)을 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액 (25 mL) 중에 용해시켰다. 실온에서 10 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산/물 중에 용해시키고, TFA를 사용하여 산성화시키고, RP-HPLC 상에서 직접 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1697] LC/MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

[1698] 2종의 거울상이성질체를 SFC 키랄 분리로 분리하였다.

[1699] 거울상이성질체 A 및 거울상이성질체 B를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1700] 칼럼: IA

[1701] 이동상: A: CO₂, B: MeOH (0.1% DEA), A:B = 60:40, 1.0 mL/min

[1702] 칼럼 온도: 39.6°C

[1703] 거울상이성질체 A, r.t. = 2.1 분, 거울상이성질체 B, r.t. = 3.54 분

[1704] 단계 C: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)에탄술폰아미드

[1705] 시아누릭 클로라이드 (92 mg, 0.5 mmol)를 DMF (3 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 거울상이성질체 A (210 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (PE: EA = 2: 1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1706] LC/MS $m/z = 402.0$ $[M+H]^+$.

[1707] 표 50

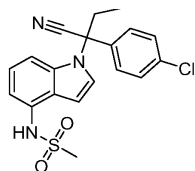
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
178	B		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)에탄술폰아미드 (거울상이성질체)	402.0

[1708]

[1709] 실시예 54

[1710] N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

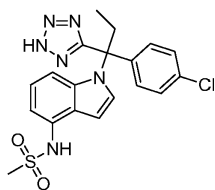
[1711] 단계 A: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드



[1712]

[1713] 표제 화합물을 실시예 53에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1714] 단계 B: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드



[1715]

[1716] 나트륨 아지드 (117.6m g, 1.809 mmol)를 DMF (2 mL) 중 N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-시아노프로필)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (100 mg, 0.258 mmol) 및 염화암모늄 (110.6 g, 2.067 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 마이크로웨이브 반응기에서 130℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 토크닝하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (5/1 → 1/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[1717] LC/MS m/z = 431.0 [M+H]⁺.

[1718] 단계 C: N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드

[1719] DMF (1 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (65 mg, 0.151 mmol), K₂CO₃ (41.7 mg, 0.302 mmol) 및 아이오도에탄 (30.8 mg 0.181 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE/EA (5/1 → 1/1, v/v)로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[1720] LC/MS m/z = 459.0 [M+H]⁺.

[1721] 화합물 179를 하기 키랄 분리 조건에 의해 수득하였다:

[1722] 칼럼: AS-H

[1723] 이동상: A: CO₂, B: MeOH, A:B = 70:30, 3.0 mL/min

[1724] 칼럼 온도: 38.2℃

[1725] 표 51

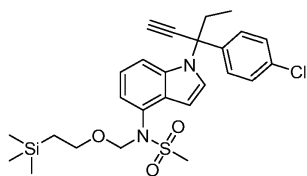
화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z [M+H] ⁺
179	A		N-(1-(1-(4-클로로페닐)-1-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)프로필)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드 (거울상이성질체 A, r.t. = 3.4 min)	459.0

[1726]

[1727] 실시예 55

[1728] N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄 술폰아미드 (화합물 180)

[1729] 단계 A: N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



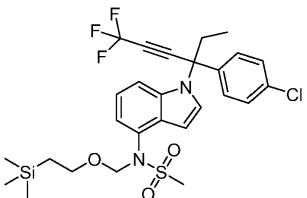
[1730]

[1731]

표제 화합물을 실시예 32 단계 A에서의 절차에 따라, 출발 물질로서의 실시예 20 단계 E에 기재된 바와 같은 N-(1-(2-(4-클로로페닐)-1-옥소부탄-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸) 메탄 술폰아미드 (거울상이성질체 A)를 사용하여 제조하였다.

[1732]

단계 B: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥스-4-인-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1733]

[1734]

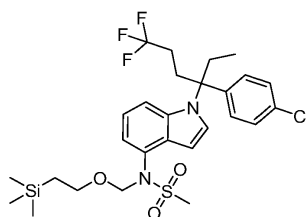
3구 둥근 바닥 플라스크에 CuI (38 mg, 0.2 mmol), Phen · H₂O (40 mg, 0.2 mmol), KF (58 mg, 1.0 mmol) 및 교반 막대를 넣었다. 플라스크를 130℃에서 진공 하에 3 시간 동안 건조시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 플라스크를 공기로 다시 채우고, TMSCF₃ (142 mg, 1.0 mmol), DMF (2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 플라스크를 130℃로 30 분 동안 가열하였다. DMF (1 mL) 중 N-(1-(3-(4-클로로페닐)펜트-1-인-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸) 메탄술폰아미드 (102 mg, 0.2 mmol, 거울상이성질체 A)의 용액을 130℃에서 1 시간에 걸쳐 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 130℃에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 콤비플래쉬 (이동상: CH₃CN/물 (NH₄HCO₃ 0.08 %))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1735]

LC/MS m/z = 606.7 [M+Na]⁺.

[1736]

단계 C: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)-N-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)메탄술폰아미드



[1737]

[1738]

MeOH (3 mL) 중 단계 B로부터의 생성물 (63 mg, 0.108 mmol, 거울상이성질체 A) 및 PtO₂ (2.4 mg, 0.0108 mmol)의 혼합물을 3회 공기 퍼징하고, 이어서 H₂로 다시 채웠다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1739]

LC/MS m/z = 610.7 [M+Na]⁺.

[1740]

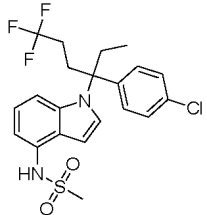
단계 D: N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드

[1741]

단계 C로부터의 생성물 (20 mg, 0.034 mmol, 거울상이성질체 A), 2 M HCl (1 mL) 및 EtOH (2 mL)의 혼합물을 50℃로 3 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 콤비플래쉬 (이동상: MeOH/물 (0.08 %의 NH₄HCO₃))에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS $m/z = 458.7$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59-6.58 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 0.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

표 52

화합물 번호	IP 등급	구조	IUPAC 명칭	LCMS m/z $[M+H]^+$
180	A		N-(1-(3-(4-클로로페닐)-6,6,6-트리플루오로헥산-3-일)-1H-인돌-4-일)메탄술폰아미드 (거울상이성질체)	458.7

생물학적 검증

미네랄로코르티코이드 수용체 길항작용과 관련된 본 발명의 화합물의 활성을 하기 검정을 이용하여 평가할 수 있었다.

HMR NH 프로 검정에서의 MR 효능의 평가

인간 MR NH 프로 검정은 공동활성자 펩티드에 결합하는 전장 인간 미네랄로코르티코이드 수용체 (MR)에 대해 길항작용을 하는 화합물의 능력을 측정하는 상업적으로 입수가능한 패스헌터(PathHunter)TM 단백질: 단백질 상호작용 검정 (디스커버엑스(DiscoverX); <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>)이다. 인간 MR을 과다발현시키는 패스헌터TM CHO-K1 세포 (Cat #93-0456C2, 제품 번호: 09B0913)를 성장 배지 (10% HI FBS (깁코(Gibco) 16000); PBS 중 히그로마이신 (인비트로젠(Invitrogen) 10687-010, 50 mg/ml) 0.25 mg/ml; 100 I.U./mL 및 100 μ g/mL Pen/Strep (깁코 15140-122); 0.6 mg/ml 게네티신)으로 보충된 F12K w/글루타민 및 페놀 레드 (깁코 11765-047)) 내에서 배양하였다.

1 % 목탄/텍스트란 처리된 FBS (하이클론(Hyclone) #SH30068.01) 및 알도스테론 (0.3 nM)으로 보충된 F12K w/글루타민 및 페놀 레드 배양 배지 (인비트로젠 11765-047)에서 적정 용량의 화합물과 함께 6시간 동안 37°C에서 세포를 배양함으로써 MR 길항제 활성에 대해 화합물을 평가하였다. 세포를 이어서, 디스커버엑스 검출 시약으로 1시간 동안 실온에서 처리하고, 엔비전(Envision) 발광 플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. % 활성을 알도스테론 단독으로 처리된 세포와 비교하여 측정하고, IC_{50} 값을 ADA 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

1. 성장 배지:

F12K w/글루타민 및 페놀 레드 (깁코 11765-047)

10% HI FBS (깁코 16000)

PBS 중 히그로마이신 (인비트로젠 10687-010, 50 mg/ml) 0.25 mg/ml

100 I.U./mL 및 100 μ g/mL Pen/Strep (깁코 15140-122)

0.6 mg/ml 게네티신 (깁코 10131, 50 mg/ml)

2. 검정 배지:

F12K w/글루타민 및 페놀 레드 (인비트로젠 11765-047)

1 % 목탄/텍스트란 처리된 FBS (하이클론 #SH30068.01)

3. 3x 패스헌터 검출 시약 (Cat# 93-0001) (필요량 ~6 ml/플레이트). 시약을 3회 초과로 냉동 및 해동시키지 말아야 함.

- [1760] 19x 패스헌터 세포 검정 완충제
- [1761] 5x 에메랄드(Emerald) II
- [1762] 1x 갈락톤 스타(Galacton Star)
- [1763] 4. 대조군 효능제: 알도스테론: 시그마(Sigma) cat# A9477
- [1764] 원액 - DMSO 중 10 μ M을 제조하고, 검정을 위해 -20°C에서 유지하고, 검정 배지 중에 1.8 또는 6 nM로 희석하였다 (6x의 최종 농도 = 약 0.3 nM 내지 약 1.0 nM)
- [1765] 5. 세포주: 패스헌터 CHO-K1 MR 세포 Cat #93-0456C2, 제품 번호: 09B0913, 작동 액체 질소 원액으로부터.
- [1766] 6. 대조군 길항제: 스피로노락톤: 시그마 #S-3378 및 에플레레논 시그마 #107724-20-9 (10 mM의 원액 농도를 또한 DMSO 중에서 제조하고, -20°C에서 저장함)
- [1767] 방법:
- [1768] 검정 설정 및 계산:
- [1769] 1. 세포를 F12+FBS+히그로마이신+pen/strep+게네틴에서 배양하였다
- [1770] 2. 세포를 0.05% 트립신으로 수집하고, 세포 현탁액을 교반하고, 다량의 F12+1.5% CD-FBS로 재현탁시키고, 계수하였다.
- [1771] 3. 세포를 4×10^5 개 세포/mL로 재현탁시켰다.
- [1772] 4. 세포를 384 웰 플레이트의 웰에 첨가하였다 (25 μ L/웰).
- [1773] 5. 플레이트를 이어서 5% CO₂를 갖는 가습 인큐베이터에서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다.
- [1774] 6. 시험 화합물을 4.4 mM에서 시작하여 1:3 희석으로 10-포인트 적정으로 적정하였다.
- [1775] 7. 알도스테론을 10 μ M 원액으로부터 1.8 nM 또는 6 nM로 검정 배지에 희석하였다 (최종 농도가 약 0.3 nM 내지 약 1.0 nM이 되도록 함).
- [1776] 384 웰 플레이트 포맷을 위한 프로토콜: 6 시간 처리:
- [1777] 1. 검정 배지 중에 재현탁된 10K 지수적 성장 세포/웰 (25 μ L)을 멀티드롭(Multidrop) (써모 일렉트론(Thermo Electron))을 사용하여 각 웰에 플레이팅하고 (백색 벽, 투명한 바닥의 검정 플레이트 (코스타(Costar) #3570) 사용), 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션하였다.
- [1778] 2. 각 웰 (n=2, 36.7 μ M의 최종 농도에서 시작하여 10 포인트 적정)에 0.25 μ L 120x 시험 화합물을 첨가하였다 (최종 DMSO 농도가 < 1%가 되어야 함).
- [1779] 3. 모든 웰 (플레이트메이트 플러스(PlateMate Plus) 사용)에 5 μ L 6x 효능제를 첨가하였다 (최종 알도스테론 농도는 약 0.3 nM 내지 약 1.0 nM가 되어야 함).
- [1780] (써모피셔(ThermoFisher)) (칼럼 23 및 24의 웰은 제외)
- [1781] 4. 칼럼 23 및 24의 모든 웰에 5 μ L의 검정 배지를 첨가하였다.
- [1782] 5. 37°C, 5% CO₂에서 6 시간 동안 인큐베이션하였다.
- [1783] 6. 각 웰에 15 μ L 3x 디스커버엑스 검출 시약을 첨가하였다.
- [1784] 7. 실온에서 1 시간 인큐베이션하였다 (플레이트를 암흑에서 저장 유지).
- [1785] 8. 엔비전 (퍼킨엘머(PerkinElmer)) 발광 플레이트 판독기 상에서 플레이트를 판독하고, ADA를 사용하여 분석하였다.
- [1786] LC/MS 방법: (LC2M_Low/Med_포지티브 모드).
- [1787] LC 조건: 1.25분에 걸쳐 5-98% CH₃CN/H₂O + v 0.1% TFA; 유량 = 1.5 mL/min, UV 파장 254 nm; 칼럼: 워터스 엑

스테라(Waters XTerra)® MS C18 3.5 μ m 2.1 x 20 mm IS™

- [1788] 상기에 실시예에 나타낸 바와 같이, 0 nM 초과 100 nM 미만의 IP 값을 갖는 시험된 본 발명의 화합물은 "A" 등급을 받았다. 100 nM 이상 500 nM 미만의 IP 값을 갖는 시험된 본 발명의 화합물은 "B" 등급을 받았다. 500 nM 이상 5,000 nM 미만의 IP 값을 갖는 시험된 본 발명의 화합물은 "C" 등급을 받았다.